

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Invokana 100 mg filmovertrukne tabletter
Invokana 300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Invokana 100 mg filmovertrukne tabletter

En tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 100 mg canagliflozin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
En tablet indeholder 39,2 mg lactose.

Invokana 300 mg filmovertrukne tabletter

En tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 300 mg canagliflozin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
En tablet indeholder 117,78 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Invokana 100 mg filmovertrukne tabletter

En gul, kapselformet tablet, ca. 11 mm lang, med konventionel udløsning og filmovertrukket, præget med "CFZ" på den ene side og "100" på den anden side.

Invokana 300 mg filmovertrukne tabletter

En hvid, kapselformet tablet, ca. 17 mm lang, med konventionel udløsning og filmovertrukket, præget med "CFZ" på den ene side og "300" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Invokana er indiceret til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion:

- som monoterapi når metformin ikke bør anvendes på grund af intolerans eller kontraindikationer
- sammen med andre lægemidler til behandling af diabetes.

For studieresultater i relation til kombineret behandling, indvirkning på glykæmisk kontrol, kardiovaskulære og renale hændelser, samt de undersøgte populationer se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede initialdosis af canagliflozin er 100 mg en gang dagligt. Hos patienter, der tåler canagliflozin 100 mg, og som har en estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl ≥ 60 ml/min og derfor har behov for skærpet glykæmisk kontrol, kan dosis øges til 300 mg en gang dagligt (se pkt. 4.4). Se tabel 1 angående anbefalede dosisjusteringer ifølge eGFR.

Der bør udvises forsigtighed ved øgning af dosis hos patienter i alderen ≥ 75 år, patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller andre patienter, hos hvem den indledende canagliflozin-inducerede diurese udgør en risiko (se pkt. 4.4). Det anbefales, at patienter, der har fået påvist volumen-depletering, får denne tilstand korrigeret inden initiering af canagliflozinbehandling (se pkt. 4.4).

Når canagliflozin anvendes som tillæg til insulin eller et β -cellestimulerende middel (f.eks. et sulfonylurinstof), kan det overvejes at give en lavere dosis af insulinet eller det β -cellestimulerende middel for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.5 og 4.8).

Særlige populationer

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

Der bør tages højde for nyrefunktionen og risikoen for volumendepletering (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

En dosis på canagliflozin 100 mg bør anvendes til behandling af diabetisk nyresygdom i tillæg til standardbehandling (f.eks. ACE-hæmmere eller ARB'er) (se tabel 1). Da den glykæmiske nedsættende virkning af canagliflozin reduceres hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og sandsynligvis mangler hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, bør behandling med andre anti-hyperglykæmiske lægemidler overvejes, hvis der er behov for yderligere glykæmisk kontrol. Se tabel 1 angående anbefalede dosisjusteringer ifølge eGFR.

Tabel 1: Anbefalet dosisjustering^a

eGFR (ml/min/1,73 m ²) eller CrCl (ml/min)	Samlet daglig canagliflozindosis
≥ 60	Initieres med 100 mg. Hos patienter, der tåler 100 mg og kræver yderligere glykæmisk kontrol, kan dosis øges til 300 mg.
45 til $< 60^b$	Initieres med 100 mg. Fortsæt med 100 mg til patienter, der allerede tager Invokana.
30 til $< 45^{b, c}$	Initieres med 100 mg. Fortsæt med 100 mg til patienter, der allerede tager Invokana.
$< 30^{b, c}$	Fortsæt med 100 mg til patienter, der allerede tager Invokana ^d . Invokana bør ikke initieres.

^a Se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2.

^b Hvis der er behov for yderligere glykæmisk kontrol, bør tilsætning af andre anti-hyperglykæmiske lægemidler overvejes

^c Med urin-albumin/kreatinin-ratio > 300 mg/g

^d Fortsæt dosering indtil dialyse eller nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

Canagliflozin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og det anbefales ikke til denne population (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Canagliflozins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Invokana skal tages oralt en gang dagligt - og helst før dagens første måltid. Tabletterne skal synkes hele.

Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart patienten kommer i tanke om den. Der må dog ikke tages en dobbeltdosis på samme dag.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

Canagliflozins virkning på glykæmisk kontrol afhænger af nyrefunktionen, og virkningen er reduceret hos patienter, som har moderat nedsat nyrefunktion, mens det formentlig ikke virker hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Hos patienter med $eGFR < 60$ ml/min/1,73m² eller $CrCl < 60$ ml/min blev der rapporteret en større incidens af bivirkninger associeret med volumendepletering (f.eks. postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension), især med en dosis på 300 mg. Desuden blev der hos sådanne patienter rapporteret flere hændelser i form af forhøjet kalium og større stigninger i serumkreatinin og P-carbamid (se pkt. 4.8).

Doseringen af canagliflozin bør derfor begrænses til 100 mg en gang dagligt hos patienter med $eGFR < 60$ ml/min/1,73m² eller $CrCl < 60$ ml/min (se pkt. 4.2).

Uanset $eGFR$ inden behandling oplevede patienter på canagliflozin et indledende fald i $eGFR$, som derefter svækkedes med tiden (se pkt. 4.8 og 5.1).

Det anbefales at monitorere nyrefunktionen som følger:

- Inden initiering af canagliflozin og mindst én gang om året derefter (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)
- Inden initiering af samtidige lægemidler, som kan nedsætte nyrefunktionen, og med jævne mellemrum derefter.

Anvendelse til patienter med risiko for bivirkninger, der er forbundet med volumendepletering

På grund af dets virkningsmekanisme, som øger udskillelse af glucose i urin (UGE), inducerer canagliflozin osmotisk diurese, hvilket kan reducere det intravaskulære volumen og sænke blodtrykket (se pkt. 5.1). I kontrollerede kliniske studier af canagliflozin var en øget forekomst af bivirkninger relateret til volumendepletering (f.eks. postural svimmelhed, ortostatisk hypotension eller hypotension) mere almindelig ved en dosis på 300 mg, og den optrådte hyppigst i løbet af de første tre måneder (se pkt. 4.8).

Forsigtighed tilrådes hos patienter, hos hvem et blodtryksfald udløst af canagliflozin kunne være risikabelt, herunder patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m², patienter i behandling med antihypertensiva eller med hypotension i anamnesen, patienter der får diuretika eller ældre patienter (i alderen ≥ 65 år) (se pkt.4.2 og 4.8).

På grund af volumendepletering sås der generelt små gennemsnitlige fald i eGFR i løbet af de første 6 uger efter indledning af behandling med canagliflozin. Hos patienter, der var modtagelige over for større reduktioner i intravaskulært volumen som beskrevet ovenfor, forekom der somme tider større fald i eGFR (> 30 %), som senere atter blev bedre og kun sjældent krævede afbrydelse af behandlingen med canagliflozin (se pkt. 4.8).

Patienterne bør opfordres til at indberette symptomer på volumendepletering. Canagliflozin bør ikke anvendes til patienter i behandling med loop-diuretika (se pkt. 4.5), eller som er volumendepleterede f.eks. på grund af akut sygdom (såsom mave-tarm-sygdom).

I tilfælde af tilstødende lidelser, der kan føre til volumendepletering (så som sygdom i mave-tarm-kanalen), anbefales det, at patienter, der får canagliflozin, monitoreres nøje for volumenstatus (f.eks. ved lægeundersøgelse, blodtryksmåling, laboratorieprøver inklusive nyrefunktionstests) og serumelektrolytter. Hos patienter, der får volumendepletering under behandling med canagliflozin, kan behandlingen midlertidigt afbrydes, indtil dette er korrigeret. Ved afbrydning af behandlingen bør hyppigere glucosekontrol overvejes.

Diabetisk ketoacidose

Der er rapporteret om sjældne og undertiden livstruende og dødelige tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA) hos patienter i behandling med SGLT2-hæmmere, herunder canagliflozin. I en række af disse tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet blodglucose, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det vides ikke, om højere doser af canagliflozin vil øge risikoen for DKA. Risikoen for DKA synes at være større hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion, som har behov for insulin.

Risikoen for diabetisk ketoacidose skal overvejes i tilfælde af ikke-specifikke symptomer som f.eks. kvalme, opkastning, anoreksi, abdominalsmerter, udtalt tørst, vejrtrækningsbesvær, forvirring samt usædvanlig træthed eller søvnighed. Patienterne skal undersøges for ketoacidose med det samme, hvis disse symptomer opstår, uanset blodglucoseniveau.

Canagliflozin skal straks seponeres ved mistænkt eller verificeret DKA.

Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som hospitalsindlægges for at få foretaget større operationer eller i forbindelse med akut alvorlig sygdom. Det anbefales, at disse patienter overvåges for ketonstoffer. Niveaue af ketonstoffer bør måles i blodet snarere end i urinen. Behandlingen med canagliflozin kan genoptages, når ketonstofværdierne er normale, og patientens tilstand er stabiliseret.

Før indledning af behandling med canagliflozin skal faktorer i patientens anamnese, som kan prædisponere for ketoacidose, tages i betragtning.

Patienter, der kan have en højere risiko for DKA, omfatter patienter med lav restfunktion af betaceller (f.eks. patienter med type 2-diabetes med lavt C-peptid, latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) og patienter med pancreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der medfører lav fødeindtagelse eller svær dehydrering, patienter, hvis insulindosis er blevet nedsat, samt patienter med øget insulinbehov på grund af akut sygdom, kirurgi eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere skal anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Genoptagelse af behandling med SGLT2-hæmmer hos patienter med fortilfælde af DKA under behandling med SGLT2-hæmmer frarådes, medmindre en anden tydelig medvirkende faktor identificeres og afhjælpes.

Canagliflozins sikkerhed og virkning hos patienter med type 1-diabetes er ikke blevet klarlagt, og canagliflozin bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes. Begrænsede data fra kliniske studier tyder på, at diabetisk ketoacidose optræder med hyppigheden ”almindelig”, når patienter med type 1-diabetes behandles med SGLT2-hæmmere.

Amputation af underekstremitet

I kliniske langtidsstudier med canagliflozin hos patienter med type 2-diabetes og etableret kardiovaskulær sygdom eller mindst to risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom var Invokana associeret med en øget risiko for amputation af en underekstremitet versus placebo (henholdsvis 0,63 versus 0,34 hændelser pr 100 patientår) og denne øgning forekom primært i tå og mellemfod (se pkt. 4.8). I et langtidsstudie hos patienter med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom sås der ingen forskel i risikoen for amputation af en underekstremitet hos patienter, der blev behandlet med canagliflozin 100 mg versus placebo. I dette studie blev der anvendt forebyggende foranstaltninger som beskrevet nedenfor. Da den underliggende mekanisme ikke er blevet fastlagt, kendes risikofaktorerne for amputation ikke, bortset fra de generelle risikofaktorer.

Før behandling med Invokana initieres, skal faktorer i patientens anamnese, som kan forøge risikoen for amputation, tages i betragtning. Som en forebyggende foranstaltning bør det overvejes at overvåge patienter med øget risiko for amputation tæt og at rådgive patienterne om vigtigheden af rutinemæssig forebyggende fodpleje og opretholdelse af passende hydrering. Det kan også overvejes at stoppe behandlingen med Invokana hos patienter, der udvikler lidelser, der kan være forløbere for amputation, som f.eks. sår på underekstremitet, infektion, osteomyelitis eller gangræn.

Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af nekrotiserende fasciitis i perineum (også kendt som Fourniers gangræn) hos kvindelige og mandlige patienter, der behandles med SGLT2-hæmmere. Dette er en sjælden, men alvorlig og potentielt livstruende hændelse, der kræver hurtig operation og antibiotisk behandling.

Patienter skal have besked på at søge lægehjælp, hvis de oplever en kombination af smerter, ømhed, erytem eller hævelse i området omkring kønsdelene eller mellemkødet med feber eller utilpashed. Vær opmærksom på, at såvel urogenitale infektioner som abscesser i mellemkødet kan optræde før forekomst af nekrotiserende fasciitis. Hvis der er mistanke om Fourniers gangræn, bør Invokana seponeres, og øjeblikkelig behandling (herunder antibiotika og kirurgisk debridement) bør iværksættes.

Forhøjet hæmatokrit

Der blev observeret stigning i hæmatokrit i forbindelse med canagliflozinbehandling (se pkt. 4.8), og nøje overvågning tilrådes hos patienter, der allerede har forhøjet hæmatokrit.

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

Hos ældre patienter kan risikoen for volumendepletering være øget, og diuretisk behandling samt nedsat nyrefunktion er mere sandsynligt hos denne population. Hos patienter ≥ 75 år blev der rapporteret en større incidens af bivirkninger associeret med volumendepletering (f.eks. postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension). Derudover blev der rapporteret større fald i eGFR hos denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 4.8).

Genitale svampeinfektioner

I kliniske studier med canagliflozin blev der i overensstemmelse med mekanismen bag hæmning af natriumglucose-co-transportør 2 (SGLT2), der øger glucoseudskillelse i urinen, rapporteret om vulvovaginal candidiasis hos kvinder og balanitis eller balanopostitis hos mænd (se pkt. 4.8). Der sås

en øget sandsynlighed for, at mandlige og kvindelige patienter med genitale svampeinfektioner i anamnesen fik infektioner. Balanitis og balanopostitis optrådte primært hos mandlige patienter, der ikke var omskåret, hvilket i nogle tilfælde resulterede i phimosis og/eller omskæring. De fleste svampeinfektioner i kønsorganerne blev behandlet udvortes med antimykotika, enten efter ordination af en læge eller som egenbehandling under den fortsatte behandling med Invokana.

Urinvejsinfektioner

Efter markedsføring er der indberettet tilfælde af komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonephritis og urosepsis, hos patienter behandlet med canagliflozin, hvilket hyppigt førte til seponering. Midlertidig seponering af canagliflozin skal overvejes hos patienter med komplicerede urinvejsinfektioner.

Hjertesvigt

Der er begrænsede erfaringer med patienter i NYHA-klasse III (defineret af New York Heart Association), og der er ingen erfaringer med NYHA-klasse IV fra kliniske studier af canagliflozin.

Laboratorieundersøgelser af urin

På grund af canagliflozins virkningsmekanisme vil patienter, der tager dette lægemiddel, teste positivt for glucose i urinen.

Lactoseintolerans

Tabletterne indeholder lactose.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

Canagliflozin kan forstærke virkningen af diuretika samt øge risikoen for dehydrering og hypotension (se pkt. 4.4).

Insulin og β -cellestimulerende midler

Insulin og β -cellestimulerende midler såsom sulfonylurinstoffer kan medføre hypoglykæmi. Det kan derfor være nødvendigt at give en lavere dosis af insulinet eller det β -cellestimulerende middel for at reducere risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med canagliflozin (se pkt. 4.2 og 4.8).

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirken på canagliflozin

Canagliflozin metaboliseres primært via glucuronidkonjugering udvirket af UDP-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) og 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin transporteres af P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP).

Enzyminduktorer (såsom perikon [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturater, phenytoin, carbamazepin, ritonavir, efavirenz) kan give anledning til nedsat eksponering for canagliflozin. Efter samtidig administration af canagliflozin og rifampicin (induktor af en række aktive transportører og lægemiddelmetaboliserende enzymer) blev der observeret fald på henholdsvis 51 % og 28 % i systemisk eksponering for canagliflozin (AUC) og maksimal plasmakoncentration (C_{max}). Den reducerede eksponering for canagliflozin kan nedsætte lægemidlets virkning.

Hvis samtidig administration af canagliflozin og en kombineret induktor af sådanne UGT-renzymer og transportproteiner er nødvendig, indebærer det et behov for monitorering af glykæmisk kontrol for at vurdere responset på canagliflozin. Hvis en induktor af disse UGT-enzymmer skal administreres samtidig med canagliflozin, kan det overvejes at øge dosis til 300 mg en gang dagligt, hvis patienterne får canagliflozin 100 mg en gang dagligt og tåler dette godt, har $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² eller $CrCl \geq 60$ ml/min og har behov for supplerende glykæmisk kontrol. Hos patienter med $eGFR 45$ ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² eller $CrCl 45$ ml/min til < 60 ml/min, der tager canagliflozin 100 mg, og som er i samtidig behandling med en UGT-enzyminduktor og har behov for supplerende glykæmisk kontrol, bør andre glucosesænkende midler overvejes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Colestyramin kan muligvis reducere eksponeringen for canagliflozin. For at minimere mulig interferens med absorptionen bør canagliflozin indtages mindst 1 time før eller 4-6 timer efter administration af en galdehydbindende ionbytter.

Interaktionsstudier indikerer, at canagliflozins farmakokinetik ikke påvirkes af metformin, hydrochlorthiazid, orale kontræptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel), ciclosporin eller probenecid.

Canagliflozins indvirken på andre lægemidler

Digoxin

En kombination af canagliflozin 300 mg en gang dagligt i 7 dage med en enkelt dosis digoxin på 0,5 mg efterfulgt af 0,25 mg dagligt i 6 dage resulterede i en stigning på 20 % i AUC og en stigning på 36 % i C_{max} for digoxin, hvilket sandsynligvis skyldes hæmning af P-gp. Der er observeret *in vitro*-hæmning af P-gp. Patienter, der tager digoxin eller andre hjerteglykosider (f.eks. digitoxin), skal have passende monitorering.

Dabigatran

Virkingen ved samtidig administration af canagliflozin (svag hæmmer af P-gp) og dabigatranetexilat (substrat for P-gp) er ikke undersøgt. Eftersom der kan forekomme forhøjede koncentrationer af dabigatran ved tilstedeværelse af canagliflozin, bør patienten monitoreres for tegn på blødning eller anæmi ved kombination af dabigatran og canagliflozin.

Simvastatin

En kombination af canagliflozin 300 mg en gang dagligt i 6 dage med en enkelt dosis simvastatin (substrat for CYP3A4) på 40 mg resulterede i en stigning på 12 % i AUC og en stigning på 9 % i C_{max} for simvastatin samt en stigning på 18 % i AUC og en stigning på 26 % i C_{max} for simvastatinsyre. Den øgede eksponering for simvastatin og simvastatinsyre anses ikke for klinisk relevante.

Det kan ikke udelukkes, at canagliflozin hæmmer BCRP i tarmene, og der kan derfor forekomme øget eksponering for lægemidler, der transporteres af BCRP, f.eks. visse statiner som rosuvastatin og visse lægemidler mod cancer.

I interaktionsstudier havde canagliflozin ved steady state ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af metformin, orale kontræptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel), glibenclamid, paracetamol, hydrochlorthiazid eller warfarin.

Interferens med lægemiddel/laboratorietest

1,5-AG-analyse

Øget udskillelse af glucose i urin i forbindelse med Invokana kan medføre falsk nedsat niveau af 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG), hvilket kan medføre, at målinger af 1,5-AG ikke er pålidelige ved vurdering af glykæmisk kontrol. Derfor bør 1,5-AG-analyser ikke anvendes til vurdering af glykæmisk kontrol hos patienter, der får canagliflozin. For yderligere oplysninger tilrådes det at kontakte producenten af den specifikke 1,5-AG-analyse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af canagliflozin til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Canagliflozin bør ikke anvendes under graviditeten. Ved påvisning af graviditet bør canagliflozin seponeres.

Amning

Det er ukendt, om canagliflozin og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at canagliflozin og dets metabolitter udskilles i mælk, og der er set farmakologisk fremkaldt påvirkning af diende afkom og unge rotter efter eksponering for canagliflozin (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Canagliflozin må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen studier af canagliflozins påvirkning af fertiliteten hos mennesker. Der sås ingen virkninger på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Canagliflozin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog være opmærksomme på risikoen for hypoglykæmi, når canagliflozin anvendes som tillægsbehandling til insulin eller et β -cellestimulerende middel, og på den forhøjede risiko for bivirkninger relateret til volumendepletering såsom postural svimmelhed (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Canagliflozins sikkerhed blev evalueret hos 22.645 patienter med type 2-diabetes, herunder 13.278 patienter, som blev behandlet med canagliflozin og 9.367 patienter, som blev behandlet med komparator i 15 dobbeltblinde, kontrollerede kliniske fase 3- og fase 4-studier. I alt 10.134 patienter blev behandlet i to dedikerede kardiovaskulære studier, i en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på 149 uger (223 uger i CANVAS og 94 uger i CANVAS-R), og 8.114 patienter blev behandlet i 12 dobbeltblinde, kontrollerede kliniske fase 3- og fase 4-studier i en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på 49 uger. I et dedikeret studie med renale resultater havde i alt 4.397 patienter med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på 115 uger.

Den primære vurdering af sikkerhed og tolerabilitet blev udført som en puljet analyse (n = 2.313) af fire 26-ugers placebokontrollerede kliniske studier (som monoterapi og som tillægsbehandling til

metformin, metformin og et sulfonylurinstof og metformin og pioglitazon). Under behandlingen var de hyppigst indberettede bivirkninger hypoglykæmi i kombination med insulin eller et sulfonylurinstof, vulvovaginal candidiasis, urinvejsinfektion og polyuri eller pollakisuri (d.v.s. hyppig vandladning). I studierne var de bivirkninger, der førte til seponering hos $\geq 0,5$ % af alle patienter, der fik canagliflozin, vulvovaginal candidiasis (0,7 % af de kvindelige patienter) og balanitis eller balanopostitis (0,5 % af de mandlige patienter). For at vurdere de indberettede bivirkninger og derigennem identificere bivirkninger (tabel 2) blev der udført supplerende sikkerhedsanalyser af data inklusive langtidsdata fra hele canagliflozin-programmet (placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform.

Bivirkningerne i tabel 2 er baseret på den puljede analyse af de placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier beskrevet ovenfor. Bivirkninger, som er indberettet på baggrund af global brug af canagliflozin efter markedsføringen, er ligeledes medtaget i denne tabel. Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger (MedDRA) opstillet i tabelform på baggrund af placebokontrollerede^e og aktivt kontrollerede studier^e og erfaringer efter markedsføringen

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkninger
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	
Meget almindelig	Vulvovaginal candidiasis ^{b,j}
Almindelig	Balanitis eller balanoposthitis ^{b,k} , urinvejsinfektion ^c (pyelonephritis og urosepsis er blevet indberettet efter markedsføringen)
Ikke kendt	Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn) ^d
<i>Immunsystemet</i>	
Sjælden	Anafylaktisk reaktion
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Meget almindelig	Hypoglykæmi i kombination med insulin eller et sulfonylurinstof ^c
Ikke almindelig	Dehydrering ^a
Sjælden	Diabetisk ketoacidose ^b
<i>Nervesystemet</i>	
Ikke almindelig	Postural svimmelhed ^a , synkope ^a
<i>Vaskulære sygdomme</i>	
Ikke almindelig	Hypotension ^a , ortostatisk hypotension ^a
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Almindelig	Obstipation, tørst ^f , kvalme
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Ikke almindelig	Lysfølsomhed, udslæt ^g , urticaria
Sjælden	Angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
Ikke almindelig	Knoglebrud ^h

Nyrer og urinveje	
Almindelig	Polyuri eller pollakisuri ⁱ
Ikke almindelig	Nyresvigt (hovedsageligt i forbindelse med volumendepletering)
Undersøgelser	
Almindelig	Dyslipidæmi ^l , forhøjet hæmatokrit ^{b, m}
Ikke almindelig	Forhøjet blodkreatinin ^{b, n} , forhøjet carbamid i blodet ^{b, o} , forhøjet kalium i blodet ^{b, p} , forhøjet fosfat i blodet ^q
Kirurgiske og medicinske procedurer	
Ikke almindelig	Amputation af underekstremitet (primært en tå og mellemfoden) særligt hos patienter med høj risiko for hjertesygdom ^b

^a Relateret til volumendepletering, se pkt. 4.4 og beskrivelse af bivirkninger nedenfor.

^b Se pkt. 4.4 og beskrivelse af bivirkninger nedenfor.

^c Se beskrivelse af bivirkninger nedenfor.

^d Se pkt. 4.4.

^e Sikkerhedsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (herunder studier af patienter med moderat nedsat nyrefunktion, ældre patienter [i alderen > 55 år til < 80 år], patienter med øget risiko for kardiovaskulær og nyresygdom) stemte generelt overens med de bivirkninger, der fremgår af tabellen.

^f Tørst omfatter termerne tørst, mundtørhed og polydipsi.

^g Udslæt omfatter termerne erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt og vesikuløst udslæt.

^h Relateret til knoglebrud, se beskrivelse af bivirkninger nedenfor.

ⁱ Polyuri eller pollakisuri omfatter termerne polyuri, pollakisuri, imperiøs vandladningstrang, nykturi og øget urinproduktion.

^j Vulvovaginal candidiasis omfatter termerne vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampeinfektion, vulvovaginitis, vaginal infektion, vulvitis og genital svampeinfektion.

^k Balanitis eller balanopostitis omfatter termerne balanitis, balanopostitis, balanitis candida og genital svampeinfektion.

^l Gennemsnitsstigningerne (%) fra baseline med henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg *versus* placebo var som følger: totalcholesterol 3,4 % og 5,2 % *versus* 0,9 %; HDL-cholesterol 9,4 % og 10,3 % *versus* 4,0 %; LDL-cholesterol 5,7 % og 9,3 % *versus* 1,3 %; non-HDL-cholesterol 2,2 % og 4,4 % *versus* 0,7 %; triglycerider 2,4 % og 0,0 % *versus* 7,6 %.

^m Gennemsnitsændringerne fra baseline i hæmatokrit var henholdsvis 2,4 % og 2,5 % med canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,0 % med placebo.

ⁿ Gennemsnitsændringerne (%) fra baseline i kreatinin var 2,8 % og 4,0 % med henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % med placebo.

^o Gennemsnitsændringerne (%) fra baseline i P-karbamid var henholdsvis 17,1 % og 18,0 % med canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 2,7 % med placebo.

^p Gennemsnitsændringerne (%) fra baseline i serumkalium var henholdsvis 0,5 % og 1,0 % med canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,6 % med placebo.

^q Gennemsnitsændringerne (%) fra baseline i serumfosfat var 3,6 % og 5,1 % med canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % med placebo.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Diabetisk ketoacidose

I et langtidsstudie med renale resultater hos patienter med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom var incidensraterne for konstaterede hændelser af diabetisk ketoacidose (DKA) henholdsvis 0,21 (0,5 %, 12/2.200) og 0,03 (0,1 %, 2/2.197) pr. 100 patientårs opfølgning med canagliflozin 100 mg og placebo. Ud af de 14 patienter med DKA havde 8 (7 fik canagliflozin 100 mg og 1 fik placebo) en eGFR på 30 til < 45 ml/min/1,73 m² før behandling (se pkt. 4.4).

Amputation af underekstremitet

Hos patienter med type 2-diabetes og etableret kardiovaskulær sygdom eller minimum to risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom var canagliflozin associeret med en øget risiko for amputation af underekstremitet som påvist i det integrerede CANVAS-program bestående af CANVAS og CANVAS-R, to store, randomiserede, placebokontrollerede langtidsstudier, der evaluerede 10.134 patienter. Ubalancen opstod allerede inden for de første 26 ugers behandling. Patienter i CANVAS og CANVAS-R blev fulgt i henholdsvis 5,7 og 2,1 år i gennemsnit. Uanset om behandlingen skete med canagliflozin eller placebo, var risikoen for amputation størst hos patienter med en baseline-anamnese med tidligere amputation, perifer vaskulær sygdom og neuropati. Risikoen for amputation af underekstremitet var ikke dosisafhængig. Amputationsresultaterne for det integrerede CANVAS-program fremgår af tabel 3.

Der var ingen forskel i risikoen for amputation af underekstremitet associeret med anvendelsen af canagliflozin 100 mg sammenlignet med placebo (henholdsvis 1,2 versus 1,1 hændelser pr. 100 patientår [HR: 1,11, 95 % CI 0,79; 1,56]) i CREDENCE, et langtidsstudie med renale resultater hos 4.397 patienter med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom (se pkt. 4.4). I andre type 2-diabetesstudier med canagliflozin, hvori der indgik en generel diabetespopulation på 8.114 patienter, sås der ingen forskel i risiko for amputation af underekstremitet sammenlignet med kontrolgruppen.

Tabel 3: Integreret analyse af amputationer i CANVAS OG CANVAS-R

	Placebo N = 4344	canagliflozin N = 5790
Samlet antal forsøgspersoner med hændelser, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Incidensrate (pr. 100 patientår)	0,34	0,63
HR (95 % CI) vs. placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Mindre amputation, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Større amputation, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Bemærk.: Incidens er baseret på antal patienter med mindst én amputation og ikke det samlede antal amputationer. Opfølgningen af en patient regnes fra dag 1 til datoen for første amputation. Nogle patienter fik foretaget mere end én amputation. Procenten for mindre og større amputationer er baseret på det højeste amputationsniveau for den enkelte patient.

* Tå og mellemfod

† Ankel, under knæ og over knæ

For de forsøgspersoner i CANVAS-programmet, der fik foretaget en amputation, var tå og mellemfod de hyppigste steder (71 %) for begge behandlingsgrupper (tabel 3). Multiple amputationer (hvoraf nogle involverede begge underekstremiteter) sås sjældent og i lige stort omfang hos begge behandlingsgrupper.

Infektioner i underekstremitet, diabetiske fodsår, perifer arteriel sygdom og gangræn var de mest almindelige medicinske sygdomme associeret med behovet for amputation hos begge behandlingsgrupper (se pkt. 4.4).

Bivirkninger relateret til volumendepletering

I den puljede analyse af de fire 26-ugers placebokontrollerede studier var incidensen af alle bivirkninger relateret til volumendepletering (f.eks. postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension, dehydrering og synkope) 1,2 % for canagliflozin 100 mg, 1,3 % for canagliflozin 300 mg og 1,1 % for placebo. I de to aktivt kontrollerede studier sås overensstemmende incidens for behandling med canagliflozin og komparatorerne.

I et af de dedikerede kardiovaskulære langtidsstudier (CANVAS), hvor patienterne generelt var ældre og havde en større forekomst af diabetes-komplikationer, var incidensraterne for bivirkninger relateret til volumendepletering 2,3 med canagliflozin 100 mg, 2,9 med canagliflozin 300 mg og 1,9 med placebo, hændelser pr. 100 patientår.

Til vurdering af risikofaktorerne for disse bivirkninger blev der gennemført en større puljet analyse (N = 12.441) af patienter fra 13 kontrollerede fase 3- og fase 4-studier, der omfattede begge doser canagliflozin. I denne puljede analyse sås generelt en større incidens af disse bivirkninger hos patienter, der fik loop-diuretika, patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved baseline og patienter ≥ 75 år. Hos patienter, der fik loop-diuretika, var incidensraterne 5,0 med canagliflozin 100 mg og 5,7 med canagliflozin 300 mg sammenlignet med 4,1 hændelser pr. 100 patientårs eksponering i kontrolgruppen. Hos patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved baseline var incidensraterne 5,2 med canagliflozin 100 mg og 5,4 med canagliflozin 300 mg sammenlignet med 3,1 hændelser pr. 100 patientårs eksponering i kontrolgruppen. Hos patienter ≥ 75 år var incidensraterne 5,3 med canagliflozin 100 mg og 6,1 med canagliflozin 300 mg sammenlignet med 2,4 hændelser pr. 100 patientårs eksponering i kontrolgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I et langtidsstudie med renale resultater hos patienter med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom var incidensraten for hændelser relateret til volumendepletering 2,84 og 2,35 hændelser pr. 100 patientår for henholdsvis canagliflozin 100 mg og placebo. Incidensraten blev observeret at stige med faldende eGFR. Hos patienter med eGFR 30 til <45 ml/min/1,73 m² var incidensraten af volumendepletering højere i canagliflozin-gruppen (4,91 hændelser pr. 100 patientår) sammenlignet med placebogruppen (2,60 hændelser pr. 100 patientår), men i undergrupperne eGFR ≥45 til <60 og eGFR 60 til <90 ml/min/1,73 m² var incidensraten mellem grupperne tilsvarende.

I det dedikerede kardiovaskulære studie og den større puljede analyse samt i et dedikeret studie med renale resultater steg antallet af seponeringer på grund af bivirkninger relateret til volumendepletering og alvorlige bivirkninger relateret til volumendepletering ikke ved behandling med canagliflozin.

Hypoglykæmi ved tillægsbehandling til insulin eller β-cellestimulerende midler

Hypoglykæmi var lav (ca. 4 %) i såvel behandlings- som placebo grupper, når canagliflozin blev anvendt som monoterapi eller som tillægsbehandling til metformin. Når canagliflozin blev givet som tillæg til insulinbehandling, forekom hypoglykæmi hos 49,3 %, 48,2 % og 36,8 % af patienter, der fik henholdsvis canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo, og der blev observeret svær hypoglykæmi hos 1,8 %, 2,7 % og 2,5 % af de patienter, der fik henholdsvis canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo. Når canagliflozin blev givet som tillæg til behandling med sulfonylurinstoffer, blev der observeret hypoglykæmi i 4,1 %, 12,5 % og 5,8 % af de patienter, der blev behandlet med henholdsvis canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo (se pkt. 4.2 og 4.5).

Genitale svampeinfektioner

Vulvovaginal candidiasis (inklusive vulvovaginitis og vulvovaginal svampeinfektion) blev rapporteret hos 10,4 % og 11,4 % af de kvindelige patienter, der blev behandlet med henholdsvis canagliflozin 100 mg og canagliflozin 300 mg, sammenlignet med 3,2 % af de placebo-behandlede kvindelige patienter. De fleste rapporter om vulvovaginal candidiasis forekom under de første fire måneders behandling med canagliflozin. Blandt de kvindelige patienter, der fik canagliflozin, oplevede 2,3 % flere end én infektion. Samlet set stoppede 0,7 % af alle kvindelige patienter med canagliflozin på grund af vulvovaginal candidiasis (se pkt. 4.4). I CANVAS-programmet var den mediane varighed af infektionen længere i canagliflozingruppen end i placebo gruppen.

Candida-forårsaget balanitis eller balanopostitis sås hos mandlige patienter med en rate på henholdsvis 2,98 og 0,79 hændelser pr. 100 patientår med canagliflozin og placebo. Blandt de mandlige patienter, der fik canagliflozin, fik 2,4 % mere end én infektion. Seponering af canagliflozin hos mandlige patienter på grund af balanitis eller balanopostitis udløst af en Candida-infektion sås med en rate på 0,37 hændelser pr. 100 patientår. Phimosi blev rapporteret med en rate på henholdsvis 0,39 og 0,07 hændelser pr. 100 patientår med canagliflozin og placebo. Omskæring blev foretaget med rater på henholdsvis 0,31 og 0,09 hændelser pr. 100 patientår med canagliflozin og placebo (se pkt. 4.4).

Urinvejsinfektioner

I kliniske studier forekom indberetninger af urinvejsinfektioner hyppigere i forbindelse med canagliflozin 100 mg og 300 mg (henholdsvis 5,9 % og 4,3 %) sammenlignet med 4,0 % med placebo. De fleste infektioner var milde til moderate, og der sås ingen stigning i forekomsten af alvorlige bivirkninger. I disse studier reagerede forsøgspersoner på standardbehandling under den fortsatte behandling med canagliflozin.

Efter markedsføring er der imidlertid indberettet tilfælde af komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonephritis og urosepsis, hos patienter behandlet med canagliflozin, hvilket hyppigt førte til seponering.

Knoglebrud

I et kardiovaskulært studie (CANVAS) med 4.327 behandlede forsøgspersoner med etableret eller minimum to risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom var incidensraterne for alle konstaterede knoglebrud henholdsvis 1,6, 1,8 og 1,1 pr. 100 patientårs opfølgning på canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo, hvor den skæve fordeling af brud opstod i løbet af de første 26 ugers behandling.

I to andre langtidsstudier og i studier udført i den generelle diabetespopulation sås der ingen forskel i risiko for fraktur med canagliflozin sammenlignet med kontrolgruppen. I et andet kardiovaskulært studie (CANVAS-R) med 5.807 behandlede forsøgspersoner med etableret eller minimum to risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom var incidensraterne for alle konstaterede knoglebrud henholdsvis 1,1 og 1,3 hændelser pr. 100 patientårs opfølgning på canagliflozin og placebo.

I et langtidsstudie med renale resultater med 4.397 behandlede forsøgspersoner med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom var incidensraterne for alle konstaterede knoglebrud henholdsvis 1,2 hændelser pr. 100 patientårs opfølgning både for gruppen, der fik canagliflozin 100 mg, og for placebogruppen. I andre type 2-diabetesstudier med canagliflozin, hvori der indgik en generel diabetespopulation på 7.729 patienter og hvor der var konstateret knoglebrud, var incidensraterne for alle konstaterede knoglebrud henholdsvis 1,2 og 1,1 pr. 100 patientårs opfølgning i canagliflozingrouppen og kontrolgruppen. Efter 104 ugers behandling påvirkede canagliflozin ikke knoglemineraltætheden negativt.

Særlige populationer

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

I en puljet analyse af 13 placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier svarede sikkerhedsprofilen for canagliflozin hos ældre patienter generelt til profilen hos yngre patienter. Patienter ≥ 75 år havde en større bivirkningsincidens relateret til volumendepletering (såsom postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension) med incidensrater på henholdsvis 5,3, 6,1 og 2,4 hændelser pr. 100 patientårs eksponering for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og i kontrolgruppen. Der blev observeret fald i eGFR (-3.4 og -4.7 ml/min/1,73 m²) med henholdsvis canagliflozin 100 mg og canagliflozin 300 mg sammenlignet med kontrolgruppen (-4.2 ml/min/1,73 m²). Gennemsnitlig var eGFR ved *baseline* henholdsvis 62,5, 64,7 og 63,5 ml/min/1,73 m² for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og kontrolgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion hos patienter med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus

Patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ved *baseline* havde en større bivirkningsincidens associeret med volumendepletering (f.eks. postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension) med incidensrater på henholdsvis 5,3, 5,1 og 3,1 hændelser pr. 100 patientårs eksponering for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

Den samlede incidensrate af forhøjet serumkalium var større hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion med incidensrater på henholdsvis 4,9, 6,1 og 5,4 hændelser pr. 100 patientårs

eksponering for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo. Disse forhøjelser var generelt forbigående og krævede ingen særlig behandling.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion blev der observeret stigninger i serumkreatinin på 9,2 mikromol/l og BUN på ca. 1,0 mmol/l for begge doser af canagliflozin.

Incidensraterne for større fald i eGFR (> 30 %) uanset tidspunktet i løbet af behandlingen var henholdsvis 7,3, 8,1 og 6,5 hændelser pr. 100 patientårs eksponering for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo. Ved den sidste *post-baseline*-værdi var incidensraterne for sådanne fald 3,3 for patienter, der fik canagliflozin 100 mg, 2,7 for canagliflozin 300 mg og 3,7 hændelser pr. 100 patientårs eksponering for placebo (se pkt. 4.4).

Patienter, der blev behandlet med canagliflozin uanset *baseline*-eGFR, oplevede indledningsvist et fald i gennemsnitlig eGFR. Herefter blev eGFR opretholdt eller gradvist forøget under den fortsatte behandling. Den gennemsnitlige eGFR returnerede til *baseline* efter seponering af behandlingen, hvilket antyder, at hæmodynamiske ændringer kan spille en rolle i disse ændringer i nyrefunktionen.

Nedsat nyrefunktion hos patienter med diabetisk nyresygdom i type 2-diabetes mellitus

I et langtidsstudie med renale resultater hos patienter med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom forekom incidensen af nyrerelaterede hændelser oftere i begge grupper, men mindre ofte i canagliflozingruppen (5,71 hændelser pr. 100 patientår) sammenlignet med placebogruppen (7,91 hændelser pr. 100 patientår). Alvorlige og svære nyrerelaterede hændelser var også lavere i canagliflozingruppen *versus* placebogruppen. Incidensraterne for nyrerelaterede hændelser var lavere med canagliflozin *versus* placebo over alle tre eGFR-strata, den højeste incidens rate for nyrerelaterede hændelser sås i eGFR-stratum 30 til <45 ml/min/1,73 m² (henholdsvis 9,47 sammenlignet med 12,80 hændelser pr. 100 patientår for canagliflozin *versus* placebo).

I langtidsstudiet med renale resultater sås ingen forskel i serumkalium, ingen stigning af bivirkninger med hyperkaliæmi og ingen absolutte (> 6,5 mEq/l) eller relative (> øvre grænse for normal og > 15 % stigning fra baseline) stigninger i serumkalium med canagliflozin 100 mg sammenlignet med placebo.

Generelt var der ingen ubalancer mellem behandlingsgrupper observeret for fosfatanomalier, samlet eller i en af eGFR-kategorierne (45 til < 60 eller 30 til < 45 ml/min/1,73 m² [CrCl 45 til < 60 eller 30 til < 45 ml/min]).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Generelt var enkeltdoser på op til 1600 mg canagliflozin hos raske forsøgspersoner og canagliflozin 300 mg to gange dagligt i 12 uger hos patienter med type 2-diabetes veltolererede.

Behandling

I tilfælde af overdosering er det fornuftigt at anvende sædvanlig understøttende behandling og f.eks. fjerne ikke absorberet materiale fra mave-tarm-kanalen, anvende klinisk monitorering og iværksætte kliniske foranstaltninger efter behov. Under 4 timers hæmodialyse blev canagliflozin kun fjernet i et ubetydeligt omfang. Canagliflozin forventes ikke at kunne fjernes med peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, blodglucosesænkende midler ekskl. insuliner.
ATC-kode: A10BK02.

Virkningsmekanisme

SGLT2-transportøren udtrykkes i de proksimale nyretubuli og er ansvarlig for hovedparten af reabsorptionen af filtreret glucose fra det tubulære lumen. Det er påvist, at patienter med diabetes har forhøjet reabsorption af glucose i nyrene, som kan bidrage til vedvarende forhøjet blodglucose. Canagliflozin er en oralt aktiv SGLT2-hæmmer. Gennem hæmning af SGLT2 reducerer canagliflozin reabsorption af filtreret glucose og sænker nyrens grænse for glucose (RT_G), hvorved UGE øges, og plasmakoncentrationen af glucose sænkes med denne insulin-uafhængige mekanisme hos patienter med type 2-diabetes. Forhøjelsen af UGE pga. SGLT2-hæmning udmønter sig også i osmotisk diurese, og den diuretiske virkning fører til fald i systolisk blodtryk. UGE-forhøjelsen resulterer i kalorietab og dermed til tab af legemsvægt, hvilket er påvist i studier af patienter med type 2-diabetes.

Canagliflozins virkningsmekanisme med øgning af UGE og derigennem sænkning af plasmagluose påvirkes ikke af insulin. I kliniske studier med canagliflozin er der set en forbedret model til vurdering af homøostase for β -cellefunktion (HOMA β -celle) og forbedret respons af β -cellernes insulinsekretion ved udsættelse for et blandet måltid.

I fase 3-studier med administration af canagliflozin 300 mg før et måltid opnåedes en større reduktion af postprandial glucoseudskillelse end med en dosis på 100 mg. Denne virkning af en dosis på 300 mg canagliflozin kan muligvis delvist henføres til lokal hæmning af intestinal SGLT1 (en vigtig intestinal glucosetransportør) relateret til forbigående høje koncentrationer af canagliflozin i tarmlumen før absorption af lægemidlet (canagliflozin er en svag hæmmer af SGLT1-transportøren). Studier viser ikke glucosemalabsorption i forbindelse med canagliflozin.

Canagliflozin øger leveringen af natrium til den distale tubulus ved at blokere SGLT2-afhængig glucose- og natrium reabsorption og derved øge tubuloglomerulær feedback, som er associeret med en reduktion i intraglomerulært tryk og et fald i hyperfiltration i præ-kliniske diabetesmodeller og kliniske studier.

Farmakodynamisk virkning

Efter orale enkeltdoser og gentagne doser af canagliflozin til patienter med type 2-diabetes observeredes dosisafhængige fald i RT_G og stigninger i UGE. Fra en startværdi af RT_G på ca. 13 mmol/l opstod der maksimal undertrykkelse af 24-timers middeltal for RT_G med dosen på 300 mg dagligt til ca. 4 mmol/l til 5 mmol/l hos patienter med type 2-diabetes i fase 1-studier, hvilket tyder på, at risikoen for behandlingsinduceret hypoglykæmi er lav. Faldene i RT_G førte til øget UGE hos forsøgspersoner med type 2-diabetes, der blev behandlet med enten 100 mg eller 300 mg canagliflozin i området 77 g/dag til 119 g/dag på tværs af fase 1-studierne. De observerede UGE-værdier kan omsættes til et fald på 308 kcal til 476 kcal/dag. Faldene i RT_G og stigningerne i UGE blev opretholdt under en behandlingsperiode på 26 uger hos patienter med type 2-diabetes. Der opstod moderate stigninger (generelt < 400 ml til 500 ml) i det daglige urinvolumen, som blev dæmpet i løbet af flere dages behandling. Der sås forbigående stigning i udskillelse af urinsyre pga. canagliflozin (stigning på 19 % i forhold til baseline på dag 1, hvorefter stigningen blev dæmpet til 6 % på dag 2 og 1 % på dag 13). Dette blev ledsaget af en vedvarende reduktion af urinsyres serumkoncentration på ca. 20 %.

I et studie, hvor patienter med type 2-diabetes fik en enkelt dosis, forsinkede behandling med 300 mg før et blandet måltid glucoseabsorption i tarmsystemet og reducerede postprandial glucose i kraft af såvel en renal som en ikke-renal mekanisme.

Klinisk virkning og sikkerhed

Forbedring af glykæmisk kontrol såvel som reduktion af kardiovaskulær og renal morbiditet samt mortalitet er integrerede dele i behandlingen af type 2-diabetes.

Glykæmisk virkning og sikkerhed

I alt 10.501 patienter med type 2 diabetes deltog i ti dobbeltblinde, kontrollerede kliniske studier af sikkerhed og virkning for at evaluere Invokanas virkninger på glykæmisk kontrol. Racemæssigt fordelte de sig med 72 % hvide, 16 % asiater, 5 % sorte og 8 % andre grupper. 17 % af patienterne var af latinamerikansk afstamning. 58 % af patienterne var af hankøn. Patienternes samlede gennemsnitsalder var 59,5 år (interval 21 år til 96 år), med 3.135 patienter i alderen ≥ 65 år og 513 patienter ≥ 75 år. 58 % af patienterne havde et body mass index (BMI) på ≥ 30 kg/m². 1.085 patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved baseline blev evalueret i det kliniske udviklingsprogram.

Placebokontrollerede studier

Canagliflozin blev studeret som monoterapi, som dobbeltbehandling med metformin, dobbeltbehandling med et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og pioglitazon samt som tillægsbehandling til insulin (tabel 4). Generelt opnåede canagliflozin klinisk og statistisk signifikante ($p < 0,001$) resultater i forhold til placebo, hvad angår glykæmisk kontrol inklusive HbA_{1c}, den procentdel af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %, ændringer fra baseline i fastende plasmagluucose (FPG) samt postprandial glucose (PPG) efter 2 timer. Endvidere blev der observeret fald i legemsvægt og i systolisk blodtryk i forhold til placebo.

Endvidere blev canagliflozin studeret som trippelbehandling med metformin og sitagliptin og administreret efter et titreringsregime, hvor der anvendtes en startdosis på 100 mg som blev titreret til 300 mg allerede i uge 6 hos patienter, der havde behov for yderligere glykæmisk kontrol samt havde passende eGFR og tolererede canagliflozin 100 mg (tabel 4). Canagliflozin administreret efter et titreringsregime opnåede klinisk og statistisk signifikante ($p < 0,001$) resultater i forhold til placebo, hvad angår glykæmisk kontrol inklusive HbA_{1c} og ændring fra baseline i fastende plasmagluucose (FPG), og en statistisk signifikant ($p < 0,01$) forbedring af den procentdel af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %. Endvidere blev der observeret fald i legemsvægt og i systolisk blodtryk i forhold til placebo.

Tabel 4: Effekresultater i placebokontrollerede kliniske studier^a

	Monoterapi (26 uger)		
	Canagliflozin		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (gennemsnit)	8,06	8,01	7,97
Ændring fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-0,77	-1,03	0,14
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7 %	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Legemsvægt			
Baseline (gennemsnit) i kg	85,9	86,9	87,5
Ændring i % fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-2,8	-3,9	-0,6
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	Intet svar ^c

Behandling med to lægemidler: + metformin (26 uger)			
	Canagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (gennemsnit)	7,94	7,95	7,96
Ændring fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-0,79	-0,94	-0,17
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Legemsvægt			
Baseline (gennemsnit) i kg	88,7	85,4	86,7
Ændring i % fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-3,7	-4,2	-1,2
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	Intet svar ^c
Behandling med tre lægemidler: + metformin og sulfonylurinstof (26 uger)			
	Canagliflozin + metformin og sulfonylurinstof		Placebo + metformin og sulfonylurinstof (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (gennemsnit)	8,13	8,13	8,12
Ændring fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-0,85	-1,06	-0,13
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Legemsvægt			
Baseline (gennemsnit) i kg	93,5	93,5	90,8
Ændring i % fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-2,1	-2,6	-0,7
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	Intet svar ^c
Tillægsbehandling med insulin^d (18 uger)			
	Canagliflozin + insulin		Placebo + insulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (gennemsnit)	8,33	8,27	8,20
Ændring fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-0,63	-0,72	0,01
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Legemsvægt			
Baseline (gennemsnit) i kg	96,9	96,7	97,7
Ændring i % fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-1,8	-2,3	0,1
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [97,5% CI]	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	Intet svar ^c

Trippelbehandling med metformin og sitagliptin^e (26 uger)		
	Canagliflozin + metformin og sitagliptin^g (N = 107)	Placebo + metformin og sitagliptin (N = 106)
HbA_{1c} (%)		
Baseline (gennemsnit)	8,53	8,38
Ændring fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-0,91	-0,01
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) (95 % CI)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)	
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7 %	32 ^f	12
Fastende plasmagluose (mg/dl)		
Baseline (gennemsnit)	186	180
Ændring fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-30	-3
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) (95 % CI)	-27 ^b (-40; -14)	
Legemsvægt		
Baseline (gennemsnit) i kg	93,8	89,9
Ændring i % fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-3,4	-1,6
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) (95 % CI)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)	

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet før glykæmisk nødmedicin.

^b $p < 0,001$ sammenlignet med placebo.

^c Ikke relevant.

^d Canagliflozin som tillægsbehandling til insulin (med eller uden andre glucosesænkende lægemidler).

^e Canagliflozin 100 mg optitreret til 300 mg

^f $p < 0,01$ sammenlignet med placebo

^g 90,7 % af forsøgspersonerne i canagliflozingruppen optitreret til 300 mg

Ud over de ovenfor omtalte studier var de glykæmiske virkninger, som blev observeret i et 18-ugers delstudie med dobbeltbehandling med et sulfonylurinstof og et 26-ugers studie med trippelbehandling med metformin og pioglitazon, generelt sammenlignelige med resultaterne fra andre studier.

Aktivt kontrollerede studier

Canagliflozin blev sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin, og det blev sammenlignet med sitagliptin som trippelbehandling med metformin og sulfonylurinstof (tabel 5). I dobbeltbehandlingen med metformin gav canagliflozin 100 mg omtrent samme reduktioner i HbA_{1c} fra *baseline*, og canagliflozin 300 mg gav reduktioner, i HbA_{1c}, som var resultaterne for glimepirid overlegne ($p < 0,05$), hvilket påviste Invokanas non-inferiority. En mindre andel af de patienter, der fik canagliflozin 100 mg (5,6 %) og canagliflozin 300 mg (4,9 %), fik mindst én episode/hændelse med hypoglykæmi i løbet af 52 ugers behandling sammenlignet med gruppen, der fik glimepirid (34,2 %). I et studie, der sammenlignede canagliflozin 300 mg med sitagliptin 100 mg i trippelbehandling med metformin og sulfonylurinstof, udviste canagliflozin ikke-inferiør ($p < 0,05$) og overlegen ($p < 0,05$) reduktion af HbA_{1c} i forhold til sitagliptin. Incidensen af hypoglykæmiske episoder/hændelser med canagliflozin 300 mg og sitagliptin 100 mg var henholdsvis 40,7 % og 43,2 %. Desuden blev der observeret signifikante forbedringer i legemsvægt og reduktioner i systolisk blodtryk sammenlignet med såvel glimepirid og sitagliptin.

Tabel 5: Effekteresultater fra aktivt kontrollerede kliniske studier^a

Sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin (52 uger)			
	Canagliflozin + metformin		Glimepirid (titreret) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (gennemsnit)	7,78	7,79	7,83
Ændring fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-0,82	-0,93	-0,81
Forskel ift. glimepiride (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Legemsvægt			
Baseline (gennemsnit) i kg	86,8	86,6	86,6
Ændring i % fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-4,2	-4,7	1,0
Forskel ift. glimepiride (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	Intet svar ^c
Sammenlignet med sitagliptin som trippelbehandling med metformin og sulfonylurinstof (52 uger)			
	Canagliflozin 300 mg + metformin og sulfonylurinstof (N = 377)		Sitagliptin 100 mg + metformin og sulfonylurinstof (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Baseline (gennemsnit)	8,12		8,13
Ændring fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-1,03		-0,66
Forskel ift. sitagliptin (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Legemsvægt			
Baseline (gennemsnit) i kg	87,6		89,6
Ændring i % fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-2,5		0,3
Forskel ift. sitagliptin (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		Intet svar ^c

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet før glykæmisk nødmedicin.

^b p < 0,05.

^c Ikke relevant.

^d p < 0,001.

Canagliflozin som indledende kombinationsbehandling med metformin

Canagliflozin blev evalueret i kombination med metformin som indledende kombinationsbehandling hos patienter med type 2-diabetes uden diæt og motion. Canagliflozin 100 mg og canagliflozin 300 mg i kombination med metformin XR resulterede i en statistisk signifikant større forbedring i HbA_{1c} sammenlignet med de respektive canagliflozindoser (100 mg og 300 mg) alene eller metformin XR alene (tabel 6).

Tabel 6: Resultater fra 26 ugers aktivt kontrolleret klinisk studie af canagliflozin som indledende kombinationsbehandling med metformin*

Effekt-parameter	Metformin XR (N = 237)	Canagliflozin 100 mg (N = 237)	Canagliflozin 300 mg (N = 238)	Canagliflozin 100 mg + metformin XR (N = 237)	Canagliflozin 300 mg + metformin XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Baseline (gennemsnit)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Ændring fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Forskel ift. canagliflozin 100 mg (justeret gennemsnitstal) (95 % CI) †				-0,40‡ (-0,59; -0,21)	
Forskel ift. canagliflozin 300 mg (justeret gennemsnitstal) (95 % CI) †					-0,36‡ (-0,56; -0,17)
Forskel ift. metformin XR (justeret gennemsnitstal) (95 % CI) †		-0,06‡ (-0,26; 0,13)	-0,11‡ (-0,31; 0,08)	-0,46‡ (-0,66; -0,27)	-0,48‡ (-0,67; -0,28)
Procentdel patienter der opnåede HbA_{1c} < 7 %	43	39	43	50§§	57§§
Legemsvægt					
Baseline (gennemsnit) i kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% ændring fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Forskel ift. metformin XR (justeret gennemsnitstal) (95 % CI) †		-0,9§§ (-1,6; -0,2)	-1,8§ (-2,6; -1,1)	-1,4‡ (-2,1; -0,6)	-2,1‡ (-2,9; -1,4)

* *Intent-to-treat*-population

† *Least squares mean* justeret for kovarianter, inklusive værdi ved *baseline* og stratifikationsfaktor

‡ Justeret p = 0,001

§ Justeret p < 0,01

§§ Justeret p < 0,05

Særlige populationer

I de tre studier, der blev udført med særlige populationer (ældre patienter, patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 50 ml/min/1,73 m² og patienter med kardiovaskulær sygdom eller høj risiko

for kardiovaskulær sygdom), blev patienternes igangværende stabile diabetesbehandling (diæt, monoterapi eller kombinationsbehandling) suppleret med canagliflozin.

Ældre

I alt 714 patienter i alderen ≥ 55 år til ≤ 80 år (227 patienter i alderen 65 år til < 75 og 46 patienter i alderen 75 år til ≤ 80 år) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol og igangværende diabetesbehandling (glucosesænkende lægemidler og/eller kost og motion) deltog i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 26 ugers varighed. Der observeredes statistisk signifikante ($p < 0,001$) ændringer fra baseline HbA_{1c} i forhold til placebo på -0,57 % og -0,70 % for henholdsvis 100 mg og 300 mg (se pkt. 4.2 og 4.8).

Patienter med eGFR 45 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m²

I en puljet analyse af patienter (N = 721) med eGFR 45 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved baseline, udvirkede canagliflozin en klinisk relevant reduktion i HbA_{1c} sammenlignet med placebo på -0,47 % for canagliflozin 100 mg og -0,52 % for canagliflozin 300 mg. Patienter med eGFR 45 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved baseline, som fik canagliflozin 100 mg og 300 mg, udviste gennemsnitlige forbedringer i procentvis ændringer af legemsvægten i forhold til placebo på henholdsvis -1,8 % og -2,0 %.

De fleste patienter med eGFR 45 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved baseline fik insulin og/eller et sulfonylurinstof (85 % [614/721]). Svarende til den forventede stigning i hypoglykæmi, når et lægemiddel, der ikke associeres med hypoglykæmi, tilsættes behandling med insulin og/eller sulfonylurinstof, kunne der ses en stigning i hypoglykæmiske episoder/hændelser, når canagliflozin blev føjet til behandling med insulin og/eller et sulfonylurinstof (se pkt. 4.8).

Fastende plasmagluucose

I fire placebokontrollerede studier førte behandling med canagliflozin som monoterapi eller tillægsbehandling til et eller to orale glucosesænkende lægemidler til gennemsnitlige ændringer fra baseline i forhold til placebo i FPG på -1,2 mmol/l til -1,9 mmol/l for canagliflozin 100 mg og -1,9 mmol/l til -2,4 mmol/l for canagliflozin 300 mg. Disse reduktioner blev opretholdt i løbet af behandlingsperioden og var nær den maksimale værdi efter den første behandlingsdag.

Postprandial glucose

Under provokation med et blandet måltid reducerede canagliflozin som monoterapi eller tillægsbehandling til et eller to orale glucosesænkende lægemidler postprandial glucose (PPG) fra baseline-værdien i forhold til placebo med henholdsvis -1,5 mmol/l til -2,7 mmol/l for canagliflozin 100 mg og -2,1 mmol/l til -3,5 mmol/l for 300 mg som følge af reduktioner i glucosekoncentrationen før måltidet samt reducerede udsving i postprandial glucose.

Legemsvægt

Canagliflozin 100 mg og 300 mg som monoterapi og som dobbelt- eller trippel-tillægsbehandling førte til statistisk signifikante reduktioner udtrykt i procent i tab af legemsvægt efter 26 uger i forhold til placebo. I to 52-ugers aktivt kontrollerede studier, hvor canagliflozin blev sammenlignet med glimepirid og sitagliptin, var de vedvarende og statistisk signifikante gennemsnitsreduktioner i legemsvægt udtrykt i procent for canagliflozin som tillægsbehandling til metformin -4,2 % og -4,7 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med kombinationen af glimepirid og metformin (1,0 %) og -2,5 % for canagliflozin 300 mg i kombination med metformin og et sulfonylurinstof sammenlignet med sitagliptin i kombination med metformin og et sulfonylurinstof (0,3 %).

Hos et delsæt af patienterne (N = 208) fra det aktivt kontrollerede studie af dobbeltbehandling med metformin, som fik udført dual energy X-ray densitometri (DXA) og abdominal computer tomografi (CT) skanning til evaluering af kroppens vævssammensætning, blev det påvist, at ca. to tredjedele af vægttabet med canagliflozin skyldtes tab af fedtmasse med lige store tab af viskeralt og abdominalt

subkutan fedt. 211 patienter fra det kliniske studie med ældre patienter, deltog i et delstudie af kroppens sammensætning ved hjælp af DXA-analyse af kropssammensætning. Den viste, at næsten to tredjedel af vægttabet forbundet med canagliflozin i forhold til placebo skyldtes tab af fedtmasse. Der sås ingen relevante ændringer i knogledensitet i områder med substantia compacta og spongiosa.

Blodtryk

I placebokontrollerede studier resulterede behandling med canagliflozin 100 mg og 300 mg i gennemsnitlige reduktioner i systolisk blodtryk på henholdsvis -3,9 mmHg og -5,3 mmHg sammenlignet med placebo (-0,1 mmHg) og en mindre påvirkning af diastolisk blodtryk med gennemsnitlige ændringer for canagliflozin 100 mg og 300 mg på henholdsvis -2,1 mmHg og -2,5 mmHg sammenlignet med placebo (-0,3 mmHg). Der sås ingen bemærkelsesværdig ændring i hjertefrekvens.

Patienter med baseline HbA_{1c} > 10 % til ≤ 12 %

Et delstudie af patienter med HbA_{1c} > 10 % til ≤ 12 % ved baseline, der fik canagliflozin som monoterapi, resulterede i reduktioner fra baseline i HbA_{1c} (ikke justeret for placebo) på -2,13 % og -2,56 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg.

Kardiovaskulære resultater i CANVAS-programmet

Effekten af canagliflozin på kardiovaskulære hændelser hos voksne med type 2-diabetes med etableret kardiovaskulær sygdom eller med risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom (to eller flere risikofaktorer) blev evalueret i CANVAS-programmet (integreret analyse af CANVAS- og CANVAS-R-studierne). Disse studier var multicenter, multinationale, randomiserede, dobbeltblinde, med parallelle grupper og med sammenlignelige kriterier for inklusion og eksklusion og patientpopulationer. CANVAS-programmet sammenlignede risikoen for at opleve en alvorlig kardiovaskulær bivirkning (MACE), defineret som bestående af kardiovaskulær død, ikkedødeligt myokardieinfarkt og ikkedødeligt slagtilfælde, mellem canagliflozin og placebo på baggrund af standardbehandlinger af diabetes og aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom.

I CANVAS blev forsøgspersonerne vilkårligt tildelt canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg eller matchende placebo 1:1:1. I CANVAS-R blev forsøgspersonerne vilkårligt tildelt canagliflozin 100 mg eller matchende placebo 1:1, og titrering til 300 mg var tilladt (baseret på tolerabilitet og glykæmiske behov) efter uge 13. Samtidige antidiabetiske og aterosklerotiske behandlinger kunne justeres i henhold til standardbehandlingen af disse sygdomme.

I alt blev 10.134 patienter behandlet (4.327 i CANVAS og 5.807 i CANVAS-R; sammenlagt 4.344 blev vilkårligt tildelt placebo og 5.790 canagliflozin) med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på 149 uger (223 uger i CANVAS og 94 uger i CANVAS-R). Vital status blev opnået for 99,6 % af forsøgspersonerne på tværs af studierne. Gennemsnitsalderen var 63 år, og 64 % var mænd. Seksogtres procent af forsøgspersonerne havde en anamnese med etableret kardiovaskulær sygdom, med 56 % med en anamnese med koronar hjertesygdom, 19 % med cerebrovaskulær sygdom og 21 % med perifer vaskulær sygdom; 14 % havde en anamnese med hjertesvigt.

Gennemsnitlig HbA_{1c} ved baseline var 8,2 %, og den gennemsnitlige varighed af diabetes var 13,5 år.

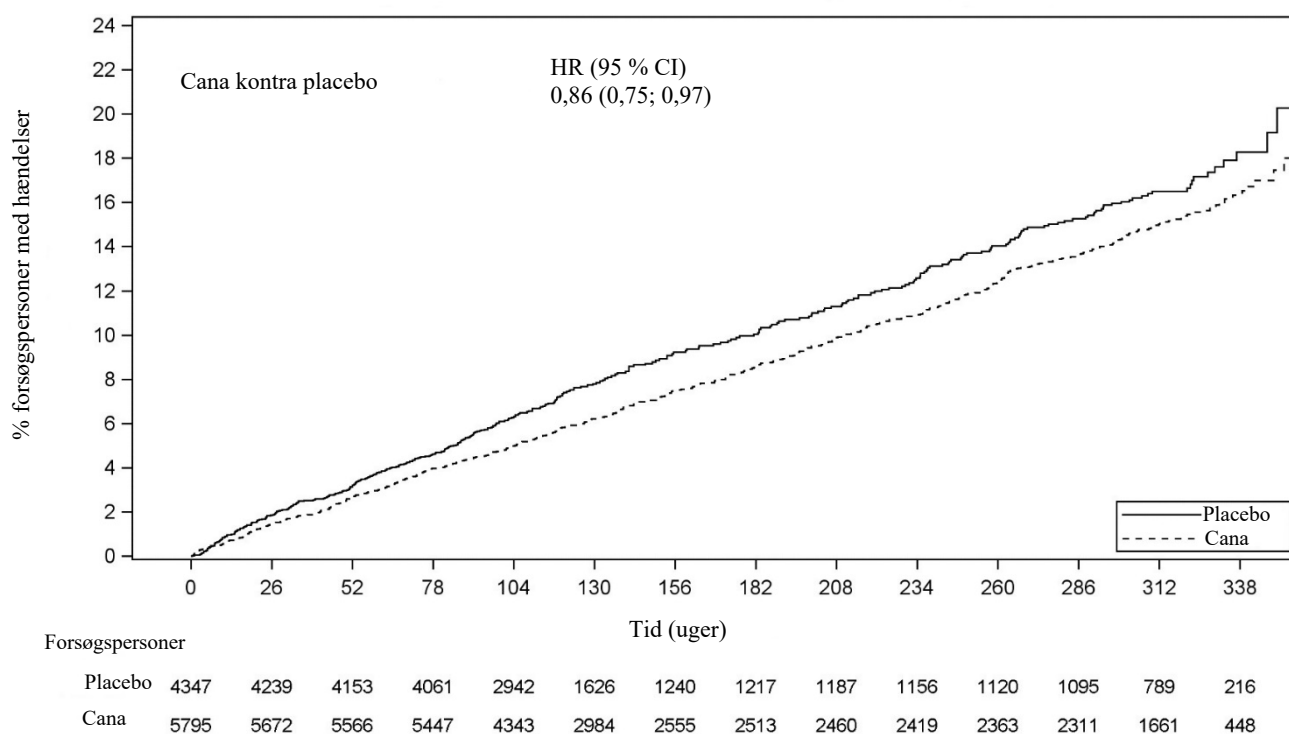
Baseline-nyrefunktion var normal eller lettere nedsat hos 80 % af patienterne og moderat nedsat hos 20 % af patienterne (gennemsnitlig eGFR 77 ml/min/1,73 m²). Ved baseline blev patienterne behandlet med et eller flere antidiabetiske lægemidler, herunder metformin (77 %), insulin (50 %) og sulfonylurinstof (43 %).

Det primære endepunkt i CANVAS-programmet var tiden frem til første forekomst af en MACE. Sekundære endepunkter inden for en sekventiel, betinget hypoteseprøvning var død af en hvilken som helst årsag og kardiovaskulær død.

Patienter i de puljede canagliflozin-grupper (puljet analyse af canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og canagliflozin titreret op fra 100 mg til 300 mg) havde en lavere forekomst af MACE sammenlignet med placebo: 2,69 *versus* 3,15 patienter pr. 100 patientår (HR i den puljede analyse: 0,86; 95 % CI (0,75; 0,97)).

Baseret på Kaplan-Meier-kurven over første forekomst af MACE, vist herunder, blev reduktionen i MACE i canagliflozin-gruppen observeret allerede i uge 26 og blev opretholdt i hele den resterende periode af studiet (se figur 1).

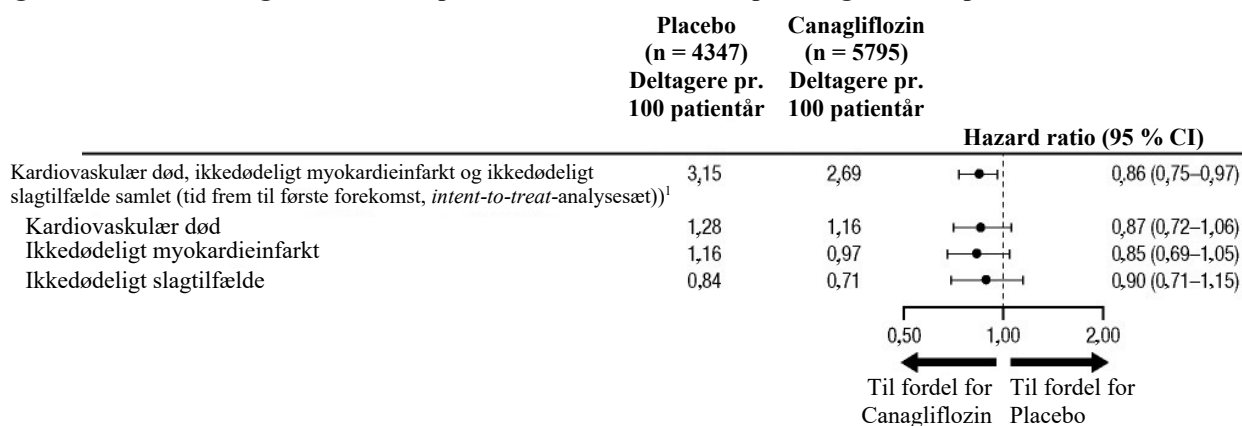
Figur 1: Tid til første forekomst af MACE



Der var 2.011 patienter med eGFR 30 til < 60 ml/min/1,73 m². MACE-fundene i denne undergruppe var foreneligt med de samlede fund.

Hver enkelt MACE-komponent bidrog positivt til den samlede sammensætning som vist i figur 2. Resultaterne for doserne med 100 mg og 300 canagliflozin var forenelige med resultaterne for grupperne med kombinerede doser.

Figur 2: Behandlingseffekt for det primære sammensatte endepunkt og dets komponenter



¹ P-værdi for overlegenhed (2-sidet) = 0,0158.

Død af en hvilken som helst årsag i CANVAS-programmet

I den kombinerede canagliflozin-gruppe var HR for død af en hvilken som helst årsag versus placebo 0,87; 95 % CI (0,74, 1,01).

Indlæggelseskrævende hjertesvigt i CANVAS-programmet

Canagliflozin reducerede risikoen for hjertesvigt, der kræver indlæggelse sammenlignet med placebo (HR: 0,67; 95 % CI (0,52; 0,87)).

Renale endepunkter i CANVAS-programmet

HR var 0,53 (95 % CI: 0,33; 0,84) for canagliflozin (0,15 hændelser pr. 100 patientår) kontra placebo (0,28 hændelser pr. 100 patientår) for tid til første konstaterede nefropatiske hændelse (fordobling af serumkreatinin, behov for nyreerstatningsbehandling og død som følge af nyresygdom). Desuden reducerede canagliflozin udviklingen af albuminuri med 25,8 % kontra 29,2 % for placebo (HR: 0,73; 95 % CI: 0,67; 0,79) hos patienter med normo- eller mikroalbuminuri ved baseline.

Renale resultater i CREDENCE-studiet

Virningen af canagliflozin 100 mg på nyrehændelser hos voksne med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom (DKD), som har en estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) 30 til < 90 ml/min/1,73 m² og albuminuri (> 300 til 5000 mg/g af kreatinin), blev vurderet i studiet "Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation" (CREDENCE). Dette var et multicenter, multinationalt, randomiseret, dobbeltblindet, hændelsesdrevet, placebokontrolleret studie med parallelle grupper. CREDENCE-studiet sammenlignede risikoen for at få DKD defineret som sammensætning af nyresygdom i terminalstadiet, fordobling af serumkreatinin og nyre- eller kardiovaskulær død, mellem canagliflozin 100 mg og placebo på baggrund af standardbehandling af DKD, herunder angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACEi) eller angiotensinreceptorblokker (ARB). Canagliflozin 300 mg blev ikke undersøgt i dette studie.

Forsøgspersoner i CREDENCE blev tilfældigt tildelt canagliflozin 100 mg eller placebo 1:1, stratificeret efter screening eGFR 30 til <45, 45 til <60, 60 til <90 ml/min/1,73 m². Behandling med canagliflozin 100 mg blev fortsat hos patienter indtil påbegyndelsen af dialyse eller i tilfælde af nyretransplantation.

I alt 4.397 forsøgspersoner blev behandlet og gennemsnitligt eksponeret i 115 uger. Gennemsnitsalderen var 63 år og 66 % var mænd.

Gennemsnitlig HbA_{1c} ved baseline var 8,3 % og median albumin/kreatinin i urinen ved baseline var 927 mg/g. De hyppigst anvendte antihyperglykæmiske lægemidler (AHA) ved baseline var insulin (65,5 T), biguanider (57,8 %) og sulfonylurinstoffer (28,8). Næsten alle forsøgspersoner (99,9 %) fik ACEi eller ARB ved randomisering. Omkring 92 % af forsøgspersonerne fik kardiovaskulære behandlinger (ACEi/ARB'er er ikke inkluderet) ved baseline, hvoraf ca. 60 % fik et antitrombotisk lægemiddel (herunder acetylsalicylsyre) og 69 % fik statiner.

Gennemsnitlig eGFR ved baseline var 56,2 ml/min/1,73 m² og ca. 60 % af populationen havde en eGFR ved baseline på < 60 ml/min/1,73 m². Andelen af forsøgspersoner med tidligere kardiovaskulær sygdom var 50,4 %, 14,8 havde hjertesvigt i anamnesen.

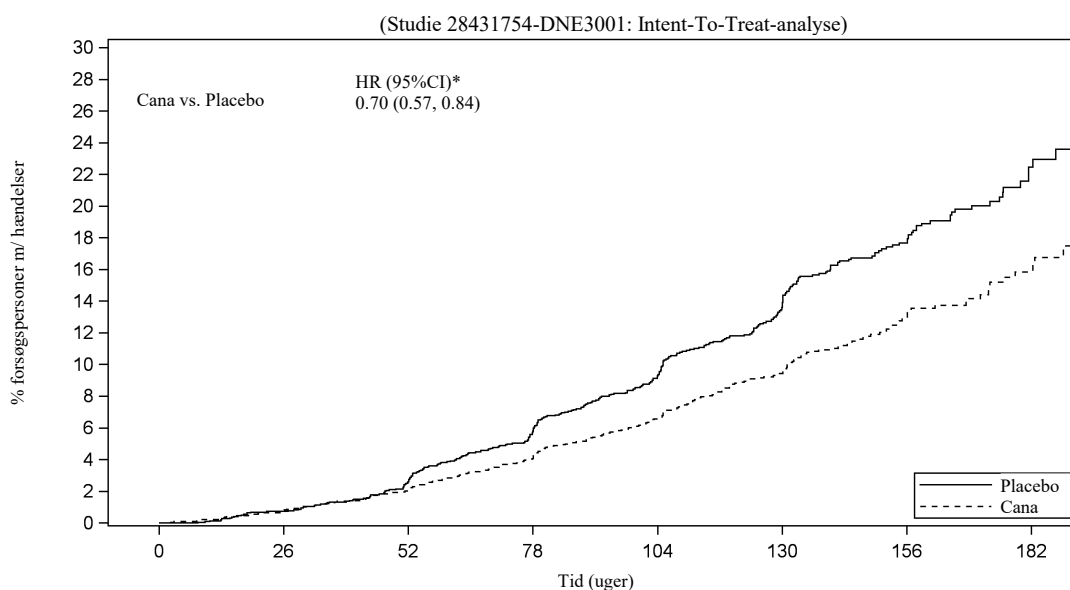
Det primære sammensatte endepunkt i CREDENCE-studiet var tiden til første forekomst af nyresygdom i terminalstadiet (ESKD, defineret som en eGFR < 15 ml/min/1,73 m², påbegyndelse af kronisk dialyse eller nyretransplantation), fordobling af serumkreatinin og nyre- eller kardiovaskulær død.

Canagliflozin 100 mg reducerede signifikant risikoen for første forekomst af det primære sammensatte endepunkt for nyresygdom i terminalstadiet (ESKD), fordobling af serumkreatinin og nyre- eller kardiovaskulær død [$p < 0,0001$; HR: 0,70; 95 % CI: 0,57; 0,84] (se figur 4). Behandlingseffekten var overensstemmende på tværs af undergrupper, herunder alle tre eGFR-strata og forsøgspersoner med eller uden kardiovaskulær sygdom i anamnesen.

Baseret på Kaplan-Meier-kurven for tiden til første forekomst af det primære sammensatte endepunkt vist nedenfor var behandlingseffekten evident fra uge 52 med canagliflozin 100 mg og blev opretholdt til slutningen af studiet (se figur 3).

Canagliflozin 100 mg reducerede signifikant risikoen for kardiovaskulære sekundære endepunkter, som vist i figur 4.

Figur 3: CREDENCE: Tid til første forekomst af det primære sammensatte endepunkt



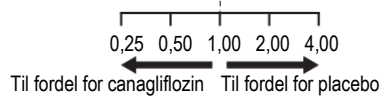
Forsøgspersoner med risiko

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

* 95 % RCI (Repeated Confidence Interval) for det primære endepunkt med famiy-wise type I fejlrate kontrolleret ved et 2-sidet signifikansniveau på 0,05.

Figur 4: Behandlingseffekt for det primære sammensatte endepunkt og dets komponenter og sekundære endepunkter

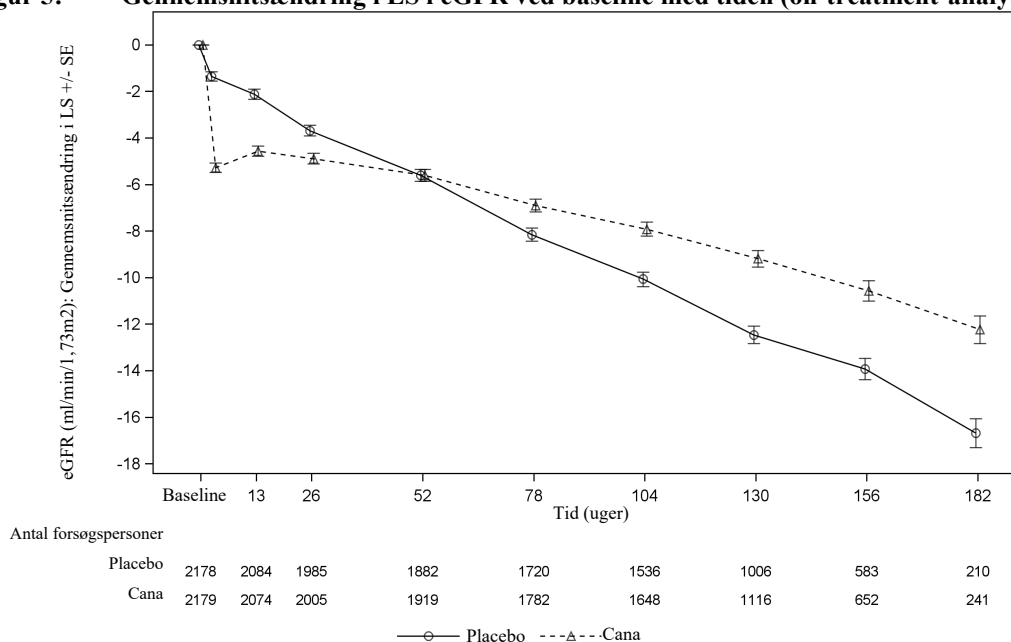
Endepunkt	Placebo		Canagliflozin		Hazard ratio (95% CI)	P-værdi
	n/N (%)	Hændelsesrate pr. 100 patientår	n/N (%)	Hændelsesrate pr. 100 patientår		
Primære sammensatte endepunkt	340/2199 (15,5)	6,12	245/2202 (11,1)	4,32	0,70 (0,57; 0,84)*	<0,0001
ESKD	165/2199 (7,5)	2,94	116/2202 (5,3)	2,04	0,68 (0,54; 0,86)	0,0015
Fordobling af serumkreatinin	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07	0,60 (0,48; 0,76)	<0,0001
Nyredød	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03	–	–
CV-død†	140/2199 (6,4)	2,44	11/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61; 1,00)	NS
Sammensatte endepunkt af CV-død/HHF	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15	0,69 (0,57; 0,83)	0,0001
CV-død, ikke-dødeligt MI og ikke-dødeligt slagtilfælde	269/2199 (12,2)	4,87	217/2202 (9,9)	3,87	0,80 (0,67; 0,95)	0,0121
HHF	141/2199 (6,4)	2,53	89/2202 (4,0)	1,57	0,61 (0,47; 0,80)	0,0003
Sammensatte endepunkt af fordobling af serumkreatinin, ESKD og nyredød	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70	0,66 (0,53; 0,81)	<0,0001
CV-død†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61; 1,00)	NS
Død af en hvilken som helst årsag	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90	0,83 (0,68; 1,02)	NS
Sammensatte endepunkt af CV-død, ikke-dødeligt MI, ikke-dødeligt slagtilfælde, HHF og indlæggelseskrævende ustabil angina	361/2199 (16,4)	6,69	273/2202 (12,4)	4,94	0,74 (0,63; 0,86)	NS



CI, konfidensinterval; ESKD, nyresygdom i terminalstadiet; CV, kardiovaskulær; NS, ikke signifikant; HHF, indlæggelseskrævende hjertesvigt; MI, myokardieinfarkt.
 *95% RCI (Repeated Confidence Interval) for det primære endepunkt med family-wise type I fejlrate I kontrolleret ved et 2-sidet signifikansniveau på 0,05.
 †Test af de primære og sekundære effektendepunkter blev udført med et 2-sidet alfaniveau på henholdsvis 0,022 og 0,38.
 ‡CV-død vises som både en komponent af det primære sammensatte endepunkt og et sekundært endepunkt, som gennemgik regelret hypotesetest.

Som vist i figur 5, udviste eGFR hos patienter behandlet med placebo en gradvis lineær aftagning med tiden, i modsætning viste canagliflozingruppen et akut fald ved uge 3, efterfulgt af en svækket aftagning med tiden, efter uge 52 var det gennemsnitlige fald i LS i eGFR mindre i canagliflozingruppen end i placebogruppen, og behandlingseffekten blev opretholdt til slutningen af behandlingen.

Figur 5: Gennemsnitsændring i LS i eGFR ved baseline med tiden (on-treatment-analysesæt)



I CREDENCE var incidensraten for nyrerelaterede bivirkninger lavere i gruppen, som fik canagliflozin 100 mg, sammenlignet med placebogruppen (5,71 og 7,91 pr 100 patientår i henholdsvis canagliflozin 100 mg og placebo).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med canagliflozin i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Canagliflozin udviser i det væsentlige samme farmakokinetik hos raske forsøgspersoner og patienter med type 2-diabetes. Efter administration af en enkelt oral dosis på 100 mg eller 300 mg til raske forsøgspersoner blev canagliflozin hurtigt absorberet, og maksimal plasmakoncentration (median T_{max}) indtraf 1 time til 2 timer efter dosis. Plasma C_{max} og AUC for canagliflozin steg dosisproportionalt fra 50 mg til 300 mg. Den tilsyneladende terminalhalveringstid ($t_{1/2}$) (udtrykt som middelværdi \pm standardafvigelse) var $10,6 \pm 2,13$ timer og $13,1 \pm 3,28$ timer for doserne på henholdsvis 100 mg og 300 mg. Steady state blev nået efter 4 dage til 5 dage med en daglig administration af canagliflozin 100 mg til 300 mg. Canagliflozin udviser ikke tidsafhængig farmakokinetik, og op til 36 % akkumuleres i plasma efter gentagne doser på 100 mg eller 300 mg.

Absorption

Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed af canagliflozin er ca. 65 %. Samtidig administration af et måltid med højt fedtindhold og canagliflozin påvirkede ikke lægemidlets farmakokinetik, og Invokana kan således indtages alene eller i forbindelse med et måltid. Ud fra canagliflozins evne til at reducere udsving i postprandial plasmagluose på grund af forsinket glucoseabsorption i tarmsystemet anbefales det dog, at Invokana indtages før dagens første måltid (se pkt. 4.2 og 5.1).

Fordeling

Canagliflozins gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady state efter en enkelt intravenøs infusion til raske forsøgspersoner var 83,5 liter, hvilket tyder på omfattende fordeling i væv. Canagliflozin bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner (99 %), især til albumin. Proteinbindingen er uafhængig af canagliflozins plasmakoncentration. Plasmaproteinbinding ændres ikke i væsentlig grad hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation

Canagliflozin udskilles hovedsageligt via O-glucuronidering, og det glucuronideres især af UGT1A9 og UGT2B4 til to inaktive O-glucuronid-metabolitter. Hos mennesker ses der kun minimal CYP3A4-medieret (oxidativ) metabolisme af canagliflozin (ca. 7 %).

I *in vitro*-studier udvirkede canagliflozin hverken hæmning af cytokrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9 eller induktion af CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6 eller CYP3A4 i koncentrationer over det terapeutiske niveau. Der sås ingen klinisk relevant *in vivo*-påvirkning af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Elimination

Efter administration af en enkelt oral dosis [^{14}C -mærket] canagliflozin til raske forsøgspersoner blev 41,5 %, 7,0 %, og 3,2 % af den administrerede radioaktive dosis genfundet i fæces som henholdsvis canagliflozin, en hydroxyleret metabolit og en O-glucuronidmetabolit. Der sås kun ubetydelig enterohepatisk cirkulation af canagliflozin.

Ca. 33 % af den administrerede radioaktive dosis blev udskilt i urinen, hovedsageligt som O-glucuronidmetabolitter (30,5 %). Mindre end 1 % af dosis blev udskilt som uomdannet

canagliflozin i urinen. Renal clearance af canagliflozin 100 mg og 300 mg lå i området 1,30 ml/min til 1,55 ml/min.

Canagliflozin er et stof med lav clearance og gennemsnitlig systemisk clearance på ca. 192 ml/min hos raske forsøgspersoner efter intravenøs administration.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I et åbent enkelt dosisstudie blev canagliflozin 200 mg evalueret for farmakokinetiske egenskaber hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion i forskellig grad (klassificeret ved hjælp af CrCl ud fra Cockcroft-Gaults formel), der blev sammenlignet med raske forsøgspersoner. Studiet omfattede 8 personer med normal nyrefunktion ($\text{CrCl} \geq 80$ ml/min), 8 personer med let nedsat nyrefunktion (CrCl 50 ml/min til < 80 ml/min), 8 personer med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30 ml/min til < 50 ml/min) og 8 personer med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) samt 8 personer med nyresygdom i terminalstadiet, som var i hæmodialyse.

Canagliflozins C_{max} steg moderat med 13 %, 29 % og 29 % hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, men ikke hos forsøgspersoner i hæmodialyse. Sammenlignet med raske forsøgspersoner blev canagliflozins AUC i plasma øget med ca. 17 %, 63 % og 50 % hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, men var omtrent den samme hos forsøgspersoner med nyresygdom i terminalstadiet og raske forsøgspersoner.

Canagliflozin blev kun fjernet i ubetydelig grad ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

I forhold til forsøgspersoner med normal leverfunktion var de geometriske gennemsnitsratioer for C_{max} og AUC_{∞} for canagliflozin henholdsvis 107 % og 110 % hos forsøgspersoner med Child-Pugh-klasse A (let nedsat leverfunktion) og henholdsvis 96 % og 111 % hos forsøgspersoner med Child-Pugh-klasse B (moderat nedsat leverfunktion) efter administration af en enkelt dosis på 300 mg canagliflozin.

Disse forskelle vurderes ikke at have klinisk relevans. Der er ingen klinisk erfaring med patienter med Child-Pugh-klasse C (svært)nedsat leverfunktion.

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

Alder har ikke en klinisk relevant virkning på canagliflozins farmakokinetik ud fra en farmakokinetisk analyse af population (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Pædiatrisk population

Et pædiatrisk fase 1-studie undersøgte canagliflozins farmakokinetik og farmakodynamik hos børn og unge ≥ 10 til < 18 år med type 2 diabetes mellitus. Det observerede farmakokinetiske og farmakodynamiske respons stemte overens med det, der sås hos voksne forsøgspersoner.

Andre særlige populationer

Farmakogenetik

Både UGT1A9 og UGT2B4 gennemgår genetisk polymorfisme. I en puljet analyse af kliniske data forekom der stigninger i canagliflozins AUC på 26 % hos UGT1A9*1/*3-bærere og 18 % hos UGT2B4*2/*2-bærere. Disse stigninger i eksponeringen for canagliflozin forventes ikke at være klinisk relevante. Virkningen af at være homozygot (UGT1A9*3/*3, frekvens $< 0,1$ %) er sandsynligvis mere markant, men den er ikke undersøgt.

Køn, race/etnisk baggrund eller body mass index har ingen klinisk relevant virkning på canagliflozins farmakokinetik ud fra en farmakokinetisk analyse af populationen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Canagliflozin påvirkede ikke fertilitet og tidlig udvikling af embryoet hos rotter efter eksponering for op til 19 gange den humane eksponering ved den maksimale anbefalede dosis til mennesker (MRHD).

I et embryo-føtalt udviklingsstudie i rotter sås forsinket ossifikation af metatarsalknogler ved systemisk eksponering for doser, der var henholdsvis 73 gange og 19 gange større end den kliniske eksponering ved doser på 100 mg og 300 mg. Det vides ikke, om forsinkelser i ossifikation kan tilskrives canagliflozins observerede virkninger på calciumhomeostase i voksne rotter. Der observeredes også forsinket ossifikation med kombinationen canagliflozin og metformin, som var mere markant end ved metformin alene ved en eksponering for canagliflozin, der var henholdsvis 43 gange og 12 gange større end den kliniske eksponering ved doser på 100 mg og 300 mg.

I et præ- og postnalt udviklingsstudie medførte canagliflozin administreret til hunrotter fra 6. drægtighedsdag til dag 20 under diegivning nedsat legemsvægt hos afkom af begge køn ved doser, der var toksiske for moderdyret på > 30 mg/kg/dag (eksponering for $\geq 5,9$ gange human eksponering for canagliflozin ved MRHD). Maternel toksicitet var begrænset til nedsat øgning af legemsvægten.

Et studie i unge rotter, der fik administreret canagliflozin postnalt fra dag 1 til dag 90, viste ingen øget følsomhed sammenlignet med de virkninger, der var observeret hos voksne rotter. Der sås dog dilatation af nyrebækkenet med et niveau for ingen observeret effekt (NOEL) efter eksponering for henholdsvis 2,4 gange og 0,6 gange den kliniske eksponering ved doser på 100 mg og 300 mg, og det gik ikke helt over inden for restitutionsperioden på ca. 1 måned. Vedvarende nyrefund hos unge rotter kan efter al sandsynlighed tilskrives, at rottenyrer under udvikling har en nedsat evne til at håndtere de øgede urinmængder pga. canagliflozin, eftersom nyrefunktionens modning hos rotter fortsætter, til de er 6 uger gamle.

I et 2-årigt studie øgede canagliflozin ikke incidensen af tumorer hos han- og hunrotter ved doser på 10, 30 og 100 mg/kg. Når eksponering måles som AUC, gav den højeste dosis på 100 mg/kg op til 14 gange eksponeringen ved den kliniske dosis på 300 mg. Canagliflozin øgede incidensen af Leydig-celletumorer i testiklerne hos hanrotter ved alle de undersøgte doser (10, 30 og 100 mg/kg). Den laveste dosis på 10 mg/kg er ca. 1,5 gang eksponeringen ved den kliniske dosis på 300 mg målt som AUC. De høje doser canagliflozin (100 mg/kg) hos han- og hunrotter øgede incidensen af fæokromocytomer og tumorer i renale tubuli. Når eksponering måles som AUC, er NOEL-værdien ved 30 mg/kg/dag for fæokromocytomer og tumorer i nyretubuli ca. 4,5 gange eksponeringen ved den daglige kliniske dosis på 300 mg. Ud fra non-kliniske og kliniske mekanistiske studier anses Leydig-celletumorer, tumorer i nyretubuli og fæokromocytomer for at være specifikke for rotter. Canagliflozin-inducerede tumorer i nyretubuli og fæokromocytomer hos rotter synes at være forårsaget af malabsorption af kulhydrater som følge af canagliflozins SGLT1-hæmmende aktivitet i tarmsystemet hos rotter. Malabsorption af kulhydrater er ikke blevet påvist i mekanistiske kliniske studier hos mennesker ved canagliflozin-doser på op til 2 gange den maksimale rekommanderede kliniske dosis. Leydig-celletumorerne associeres med stigning i luteiniseringshormon (LH), som er en kendt mekanisme bag dannelse af Leydig-celletumorer hos rotter. I et 12-ugers kliniske studie steg ustimuleret LH ikke hos mandlige patienter, der blev behandlet med canagliflozin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactose
Mikrokrystallinsk cellulose

Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Invokana 100 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talcum
Jernoxid, gul (E172)

Invokana 300 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talcum

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyvinylchlorid/aluminium (PVC/Alu) perforeret enkeltdosisblister.
Pakningsstørrelser på 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Invokana 100 mg filmovertrukne tabletter

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

Invokana 300 mg filmovertrukne tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. november 2013

Dato for seneste fornyelse: 26. juli 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2. i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Invokana 100 mg fillovertrukne tabletter
Invokana 300 mg fillovertrukne tabletter
canagliflozin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 100 mg canagliflozin.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 300 mg canagliflozin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose.
Yderligere oplysninger fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Fillovertrukket tablet.
10 x 1 fillovertrukne tabletter
30 x 1 fillovertrukne tabletter
90 x 1 fillovertrukne tabletter
100 x 1 fillovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Indtages gennem munden.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/884/001 (100 mg - 10x1 fillovertrukne tabletter)
EU/1/13/884/002 (100 mg - 30x1 fillovertrukne tabletter)
EU/1/13/884/003 (100 mg - 90x1 fillovertrukne tabletter)
EU/1/13/884/004 (100 mg - 100x1 fillovertrukne tabletter)
EU/1/13/884/005 (300 mg - 10x1 fillovertrukne tabletter)
EU/1/13/884/006 (300 mg - 30x1 fillovertrukne tabletter)
EU/1/13/884/007 (300 mg - 90x1 fillovertrukne tabletter)
EU/1/13/884/008 (300 mg - 100x1 fillovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

invokana 100 mg
invokana 300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTRE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Invokana 100 mg tabletter
Invokana 300 mg tabletter
canagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Invokana 100 mg fillovertrukne tabletter

Invokana 300 mg fillovertrukne tabletter

canagliflozin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Invokana
3. Sådan skal du tage Invokana
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Invokana indeholder det aktive stof canagliflozin, som hører til en gruppe lægemidler, der kaldes "blodglucosesænkende midler".

Invokana anvendes til at:

- behandle voksne med type 2-diabetes.

Dette lægemiddel virker ved at øge den mængde sukker, der fjernes fra kroppen med urinen. Derved nedsættes mængden af sukker i blodet, hvilket kan medvirke til at forebygge hjertesygdomme hos patienter med type 2-diabetes mellitus (T2DM). Udover at sænke blodglucose medvirker det også til at bremse forværring af nyrefunktionen hos patienter med T2DM.

Invokana kan bruges alene eller sammen med andre lægemidler, som du kan anvende til behandling af type 2-diabetes (f.eks. metformin, insulin, en DPP-IV-hæmmer [f.eks. sitagliptin, saxagliptin eller linagliptin], et sulfonylurinstof [f.eks. glimepirid eller glipizid] eller pioglitazon) for at sænke blodsukkeret. Måske får du allerede et eller flere af disse midler mod type 2-diabetes.

Det er også vigtigt, at du altid følger de råd om kost og motion, som du får af din læge eller sygeplejersken.

Hvad er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en tilstand, hvor kroppen ikke producerer nok insulin, og den insulin, som kroppen faktisk producerer, ikke virker tilstrækkeligt. Det er også muligt, at kroppen producerer for meget sukker. Når det er tilfældet, sker der en ophobning af sukker (glucose) i blodet. Det kan føre til en række alvorlige lidelser såsom hjertesygdom, nyresygdom, blindhed og amputation.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Invokana

Tag ikke Invokana

- hvis du er allergisk over for canagliflozin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Invokana (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Invokana og under behandlingen:

- for at få at vide, hvad du kan gøre for at forebygge dehydrering (se punkt 4 for tegn på dehydrering).
- hvis du har type 1-diabetes, da Invokana ikke må anvendes til behandling af denne sygdom.
- hvis du taber dig meget hurtigt, får kvalme eller kaster op, får mavesmerter, er voldsomt tørstig, trækker vejret hurtigt og dybt, er forvirret, er usædvanligt søvnløs eller træt, din ånde lugter sødligt, du har en sødlig eller metallisk smag i munden, eller din urin eller sved lugter anderledes. I disse tilfælde skal du omgående søge læge eller tage til det nærmeste hospital. Symptomerne kan være tegn på "diabetisk ketoacidose", som er en sjælden men alvorlig og somme tider livstruende komplikation, du kan få ved sukkersyge på grund af forhøjet niveau af "ketonstoffer" i urinen eller blodet. Dette kan påvises i laboratorieanalyser. Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan øges, hvis du faster i længere tid, har et stort alkoholforbrug, er dehydreret, pludseligt nedsætter insulindosis eller får et større insulinbehov på grund af en større operation eller alvorlig sygdom.
- hvis du har diabetisk ketoacidose (en følgesygdom til diabetes med højt blodsukker, hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning). Invokana må ikke anvendes til behandling af denne sygdom.
- hvis du har alvorlige nyreproblemer eller er i dialyse.
- hvis du har alvorlige leverproblemer.
- hvis du nogensinde har lidt af alvorlig hjertesygdom eller har haft et slagtilfælde.
- hvis du får medicin til at sænke blodtrykket (antihypertensiva) eller nogensinde har lidt af lavt blodtryk (hypotension). Du kan finde yderligere oplysninger nedenfor under "Brug af anden medicin sammen med Invokana".
- hvis du har fået foretaget amputation af en underekstremitet.
- det er vigtigt, at du regelmæssigt kontrollerer dine fødder og overholder de retningslinjer for fodpleje og passende væskeindtagelse, som du får af lægen eller sygeplejersken. Du skal straks fortælle det til din læge, hvis du opdager sår eller misfarvninger, eller hvis du oplever ømhed eller smerter i fødderne. Visse studier peger på, at det at tage canagliflozin kan bidrage til risikoen for amputation af en underekstremitet (primært amputation af tå og mellemfod).
- kontakt øjeblikkeligt lægen, hvis du oplever en kombination af smerter, ømhed, rødme eller hævelse af kønsdelene eller i området mellem kønsdelene og anus med feber eller generel utilpashed. Disse symptomer kan være tegn på en sjælden, men alvorlig og muligvis livstruende infektion (såkaldt nekrotiserende fasciitis i mellemkødet eller Fourniers gangræn), der ødelægger vævet under huden. Fourniers gangræn skal behandles øjeblikkeligt.
- hvis du har tegn på en infektion med gærsvamp omkring kønsdelene. Sådanne tegn kan omfatte irritation, kløe, unormalt udflåd eller en unormal lugt.
- hvis du har en alvorlig nyre- eller urinvejsinfektion med feber. Lægen kan bede dig om at stoppe med at tage Invokana, indtil du er rask.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis et af disse punkter passer på dig (eller hvis du har mistanke om det), før du tager dette lægemiddel.

Nyrefunktionen

Du vil få undersøgt dine nyrer ved hjælp af en simpel blodprøve, før du begynder at tage dette lægemiddel og under behandlingen.

Uringlucose

På grund af medicinens virkemåde vil en urinprøve vise, at du har sukker (glucose) i urinen, mens du får dette lægemiddel.

Børn og unge

Børn og unge under 18 år må normalt ikke få Invokana.

Brug af anden medicin sammen med Invokana

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette lægemiddel kan påvirke behandlingen med anden medicin, og/eller anden medicin kan påvirke behandlingen med dette lægemiddel.

Det er særlig vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager et af følgende midler:

- andre lægemidler mod diabetes (antidiabetika) - enten insulin eller et sulfonylurinstof (f.eks. glimepirid eller glipizid) – i så fald vil lægen måske nedsætte din dosis for at undgå, at dit blodsukkerniveau bliver alt for lavt (hypoglykæmi)
- lægemidler til at sænke blodtrykket (antihypertensiva), herunder vanddrivende midler (diuretika), da dette lægemiddel også kan sænke blodtrykket ved at fjerne for meget væske i kroppen. Se listen over symptomer på for stort væsketab fra kroppen i punkt 4.
- perikon (naturlægemiddel mod depression)
- carbamazepin, phenytoin eller phenobarbital (midler til kontrol af krampeanfald)
- efavirenz eller ritonavir (middel til at behandle hiv-infektion)
- rifampicin (antibiotikum til at behandle tuberkulose)
- colestyramin (middel til at nedsætte blodets indhold af kolesterol). Se punkt 3 under "Sådan skal du tage medicinen".
- digoxin eller digitoxin (middel mod visse hjerteproblemer). Du skal måske have målt blodets indhold af digoxin eller digitoxin, hvis du tager disse midler sammen med Invokana.
- dabigatran (blodfortyndende middel, der nedsætter risikoen for at danne blodpropper).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager eller fortsætter med at tage dette lægemiddel. Invokana bør ikke anvendes under graviditeten. Tal med din læge, så snart du ved, at du er gravid, om hvordan du bedst kan stoppe med Invokana og kontrollere dit blodsukker.

Du bør ikke tage dette lægemiddel, hvis du ammer. Tal med din læge om at holde op med at tage medicinen eller stoppe amningen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Invokana påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller motorcykel, cykle eller betjene værktøj eller maskiner. Der er dog forekommet svimmelhed og uklarhed, som kan påvirke din evne til at køre, cykle eller betjene værktøj eller maskiner.

Hvis du tager Invokana sammen med visse andre midler mod diabetes, såkaldte sulfonylurinstoffer (f.eks. glimepirid eller glipizid) eller sammen med insulin, kan du have en øget risiko for at få lavt blodsukker (hypoglykæmi). Tegn på dette omfatter uskarpt syn, snurren i læberne, skælven, svedudbrud, bleghed, humørforandring eller en følelse af ængstelse eller forvirring. Det kan påvirke din evne til at køre bil, cykle og bruge værktøj og maskiner. Kontakt lægen snarest muligt, hvis du bemærker tegn på lavt blodsukker.

Invokana indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Invokana indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Invokana

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Så meget skal du tage

- Startdosis af Invokana er 1 tablet a 100 mg om dagen. Din læge afgør, om du skal øge dosis til 300 mg.
- Hvis du har nyreproblemer, kan lægen begrænse dosis til 100 mg.
- Din læge vil ordinere den styrke, der passer bedst til dig.

Sådan skal du tage medicinen

- Synk tabletten hel med vand.
- Du kan tage tabletten alene eller sammen med mad. Det er bedst at tage tabletten før dagens første måltid.
- Forsøg at tage tabletten til samme tid hver dag. Så kan du lettere huske at tage den.
- Hvis din læge har foreskrevet canagliflozin sammen med en galdesyrebindende ionbytter, såsom colestyramin (middel til sænkning af kolesteroltallet), skal du tage canagliflozin mindst 1 time før eller 4-6 timer efter ionbytteren.

Din læge kan ordinere Invokana sammen med et andet glucosesænkende lægemiddel. Husk at tage alle lægemidler efter lægens anvisninger, så du opnår den bedste behandling af din sygdom.

Kost og motion

For at kontrollere din diabetes skal du samtidig følge de råd, du får om kost og motion fra din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Hvis du er på diabetesdiæt med vægtkontrol, skal du fortsat følge diæten, mens du tager dette lægemiddel.

Hvis du har taget for mange Invokana

Hvis du har taget mere af dette lægemiddel, end du burde, kontakt da din læge eller tag øjeblikkeligt til det nærmeste hospital.

Hvis du har glemt at tage Invokana

- Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det næsten er tid til næste dosis, skal du springe den glemte dosis over.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Invokana

Dit blodsukker kan stige, hvis du holder op med at tage dette lægemiddel. Kontakt lægen, hvis du ønsker at holde pause eller stoppe behandlingen med Invokana.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage Invokana og kontakt din læge, eller tag øjeblikkeligt til det nærmeste hospital, hvis du får en af følgende alvorlige bivirkninger:

Alvorlig allergisk reaktion (sjældent, kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer)

Mulige tegn på en alvorlig allergisk reaktion kan omfatte:

- hævelser af ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, som kan gøre det vanskeligt at trække vejret eller synke.

Diabetisk ketoacidose (sjælden, kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer)

Symptomerne på diabetisk ketoacidose (se også punkt 2) er:

- forhøjet niveau af "ketonstoffer" i urinen eller blodet
- hurtigt vægttab
- kvalme eller opkastning
- mavesmerter
- voldsom tørst
- hurtig og dyb vejrtrækning
- forvirring
- usædvanlig søvnighed eller træthed
- din ånde lugter sødligt, du har en sødlig eller metallisk smag i munden, eller din urin eller sved lugter anderledes.

Dette kan forekomme uanset blodglucoseniveau. Diabetisk ketoacidose kan forekomme oftere, når nyrefunktionen bliver værre. Lægen kan beslutte at stoppe behandlingen med Invokana midlertidigt eller permanent.

Dehydrering (ikke almindelig, kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

- et voldsomt væsketab fra kroppen (dehydrering). Det forekommer oftere hos ældre (over 75 år), personer med nyreproblemer og personer, der får vanddrivende medicin (diuretika).

Mulige tegn på dehydrering:

- du føler dig ør eller svimmel
- du besvimer, er svimmel eller bliver svimmel, når du rejser dig
- meget tør eller klæbrig mund, voldsom tørst
- meget afkræftet eller træt
- kun lidt eller ingen urin ved vandladning
- hurtig puls.

Tal med lægen snarest muligt, hvis du får en eller flere af følgende symptomer:

Hypoglykæmi (meget almindelig, kan berøre flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt blodsukker (hypoglykæmi) - når dette lægemiddel tages sammen med insulin eller et sulfonylurinstof (såsom glimepirid eller glipizid).

Mulige tegn på lavt blodsukker:

- uskarpt syn
- snurren i læberne
- skælven, svedudbrud, blegt udseende
- humørforandring, ængstelse eller forvirring.

Din læge vil fortælle dig, hvordan du skal behandle lavt blodsukker, og hvad du skal gøre, hvis du bemærker et af de nævnte tegn.

Urinvejsinfektioner (almindelige, kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

- Disse er tegn på en alvorlig infektion i urinvejene, f.eks.:
 - feber og/eller kulderystelser
 - brændende fornemmelse ved vandladning
 - smerter i ryggen eller siden.

Det forekommer ikke hyppigt, men du skal straks fortælle det til din læge, hvis du ser blod i urinen.

Andre bivirkninger:

Meget almindelige (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer)

- svampeinfektion i skeden.

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

- udslæt eller rødme på penis eller for huden (svampeinfektion)

- ændringer i vandladning (herunder hyppigere vandladning eller større urinmængde, akut trang til at lade vandet, natlig trang til at lade vandet)
- forstoppelse
- tørst
- kvalme
- blodprøver kan vise ændringer i blodets fedtindhold (kolesteroltal) og et øget antal røde blodlegemer i blodet (hæmatokrit).

Ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

- udslæt eller rødmen i huden, som kan være ledsaget af kløe og omfatte hævede områder i huden, udsivende væske eller blærer
- nældefeber
- blodprøver kan vise forandringer i nyrefunktionen (forhøjet kreatinin eller urinstof) eller forhøjet kalium
- blodprøver kan vise stigninger i blodets indhold af fosfat
- knoglebrud
- nyresvigt (hovedsageligt som en konsekvens af et forhøjet væsketab fra kroppen)
- amputation af en underekstremitet (primært en tå), især hvis du har høj risiko for hjertesygdom
- forhudsforsnævring – problemer med at trække forhuden omkring penishovedet tilbage
- hudreaktioner efter eksponering for sollys.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke fastslås ud fra forhåndenværende data)

- nekrotiserende fasciitis i mellemkødet (Fourniers gangræn), en alvorlig bløddelsinfektion i kønsdelene eller området mellem kønsdelene og anus.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke Invokana, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at den har været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Invokana indeholder:

- Aktivt stof: canagliflozin.
 - En tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 100 mg eller 300 mg canagliflozin.

- Øvrige indholdsstoffer:
 - tabletkerne: lactose (se punkt 2 ”Invokana indeholder lactose”), mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat.
 - filmovertrek: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol 3350 og talcum. Tabletten på 100 mg indeholder også gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Invokana 100 mg filmovertrukne tabletter er gule, kapselformede tabletter, 11 mm lange, med “CFZ” på den ene side og “100” på den anden side.
- Invokana 300 mg filmovertrukne tabletter er hvide, kapselformede tabletter, 17 mm lange, med “CFZ” på den ene side og “300” på den anden side.

Invokana udleveres i perforeret enkeltdosisblister af PVC/aluminium. Pakningsstørrelserne er æsker med 10x1, 30x1, 90x1 eller 100x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma BV
Tél/Tel: +32 15 45 11 80
info@mundipharma.be

Lietuva

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

България

ТП Мундифарма Гезелшафт
Тел.: +359 2 962 13 56
mundipharma@mundipharma.bg

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma BV
Tél/Tel: +32 15 45 11 80
info@mundipharma.be

Česká republika

Mundipharma Gesellschaft m.b.H. organizační složka
Tel: +420 222 318 221
office@mundipharma.cz

Magyarország

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

Danmark

Mundipharma A/S
Tlf: +45 45 17 48 00
nordics@mundipharma.dk

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 91 3821870
infomed@mundipharma.es

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Janssen-Cilag AB
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 3182881
infomedica@mundipharma.it

Κύπρος

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22 815656
Drug.Safety@mundipharma.com.cy

Latvija

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

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 33 450 82 70
info@mundipharma.nl

Norge

Mundipharma AS
Tlf: +47 67 51 89 00
nordics@mundipharma.dk

Österreich

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.
Tel: +43 1 523 25 05 -0
office@mundipharma.at

Polska

Mundipharma Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 866 87 12
biuro@mundipharma.pl

Portugal

Mundipharma Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 90 13 162
Portugal.regulatory@mundipharma.pt

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Mundipharma Ges.m.b.H.-o.z.
Tel: +421 2 6381 1611
mundipharma@mundipharma.sk

Suomi/Finland

Mundipharma Oy
Puh/Tel: +358 9 8520 2065
nordics@mundipharma.dk

Sverige

Mundipharma AB
Tel: +46 31 773 75 30
nordics@mundipharma.dk

United Kingdom (Northern Ireland)

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +44 353 1 2063800

Denne indlægsseddel blev godkendt {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.