

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Invokana 100 mg tabletter, filmdrasjerte  
Invokana 300 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Invokana 100 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 100 mg kanagliflozin.

#### *Hjelpestoff(er) med kjent effekt*

Hver tablett inneholder 39,2 mg laktose.

### Invokana 300 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 300 mg kanagliflozin.

#### *Hjelpestoff(er) med kjent effekt*

Hver tablett inneholder 117,78 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

### Invokana 100 mg tabletter, filmdrasjerte

Tabletten er gul, kapselformet, ca. 11 mm lang, med umiddelbar frisetting og filmdrasjert, med "CFZ" på den ene siden og "100" på den andre siden.

### Invokana 300 mg tabletter, filmdrasjerte

Tabletten er hvit, kapselformet, ca. 17 mm lang, med umiddelbar frisetting og filmdrasjert, med "CFZ" på den ene siden og "300" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Invokana er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert type 2 diabetes mellitus som et supplement til kosthold og fysisk aktivitet:

- som monoterapi når metformin ikke anses egnet som følge av intoleranse eller kontraindikasjoner
- i tillegg til andre legemidler til behandling av diabetes

For studieresultater med hensyn til kombinasjon av behandlinger, effekter på glykemisk kontroll og kardiovaskulære og renale hendelser, samt de undersøkte populasjonene, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

Den anbefalte startdosen av kanagliflozin 100 mg én gang daglig. Hos pasienter som tåler kanagliflozin 100 mg én gang daglig, har estimert glomerulusfiltrasjonshastighet (eGFR)  $\geq 60$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl  $\geq 60$  ml/minutt og trenger strengere glykemisk kontroll, kan dosen økes til 300 mg én gang daglig (se pkt. 4.4). For anbefalinger om dosejustering i henhold til eGFR, se tabell 1.

Det bør utvises forsiktighet ved doseøkning hos pasienter  $\geq 75$  år, pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom og pasienter hvor innledende kanagliflozinindusert diurese utgjør en risiko (se pkt. 4.4). Hos pasienter med tegn på væsketap anbefales det å korrigere denne tilstanden før oppstart med kanagliflozin (se pkt. 4.4).

Når kanagliflozin brukes som tilleggsbehandling til insulin eller et insulinsekresjonsstimulerende middel (f.eks. sulfonylurea), kan det vurderes å bruke en lavere dose av insulin eller det insulinsekresjonsstimulerende midlet for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.5 og 4.8).

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre ( $\geq 65$ år)*

Det bør tas hensyn til nyrefunksjon og risiko for væsketap (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Til behandling av diabetisk nyresykdom som et tillegg til standard behandling (f.eks ACE-hemmere eller ARB), brukes en dose med kanagliflozin 100 mg én gang daglig (se tabell 1). På grunn av den reduserte glykemisk senkende effekten av kanagliflozin hos pasienter med moderat nyresvikt og den sannsynligvis fraværende effekten for pasienter med alvorlig nyresvikt, bør tillegg av andre antihyperglykemiske midler vurderes hvis ytterligere glykemisk kontroll er nødvendig. For anbefalinger om dosejustering i henhold til eGFR, se tabell 1.

**Tabell 1: Anbefalinger for dosejustering<sup>a</sup>**

eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) eller CrCl (ml/min)	Total daglig dose med kanagliflozin
$\geq 60$	Startdosen er 100 mg.  Hos pasienter som tolererer 100 mg og trenger ytterligere glykemisk kontroll, kan dosen økes til 300 mg.
45 til $< 60^b$	Startdosen er 100 mg.  Fortsett med 100 mg for pasienter som allerede tar Invokana.
30 til $< 45^{b, c}$	Startdosen er 100 mg.  Fortsett med 100 mg for pasienter som allerede tar Invokana.
$< 30^{b, c}$	Fortsett med 100 mg for pasienter som allerede tar Invokana <sup>d</sup> .  Invokana skal ikke startes

<sup>a</sup> Se pkt. 4.4, 4.8, 5.1, og 5.2.

<sup>b</sup> Hvis ytterligere glykemisk kontroll er nødvendig, skal tillegg av andre antihyperglykemiske midler vurderes

<sup>c</sup> Med urin albumin-/kreatinin-forhold  $>300$  mg/g

<sup>d</sup> Fortsett dosering inntil dialyse eller nyretransplantasjon.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Kanagliflozin er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon og er ikke anbefalt til bruk hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av kanagliflozin hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Invokana skal tas oralt én gang daglig, fortrinnsvis før dagens første måltid. Tablettene skal svelges hele.

Dersom en dose blir glemt skal den tas så snart pasienten husker det, men det skal ikke tas en dobbelt dose samme dag.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Nedsatt nyrefunksjon

Kanagliflozins effekt for glykemisk kontroll er avhengig av nyrefunksjonen, og effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med  $eGFR < 60$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller  $CrCl < 60$  ml/minutt er det rapportert høyere forekomst av bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon), spesielt ved 300 mg dose. I tillegg ble det rapportert flere tilfeller av forhøyet kalium og større økning i serumkreatinin og blodureanitrogen (BUN) hos slike pasienter (se pkt. 4.8).

Derfor bør kanagliflozindosen begrenses til 100 mg én gang daglig hos pasienter med  $eGFR < 60$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller  $CrCl < 60$  ml/minutt (se pkt. 4.2).

Et innledende fall i  $eGFR$  ved oppstart på kanagliflozin ble observert uavhengig av  $eGFR$  før behandling.

Deretter forble  $eGFR$  uforandret under videre behandling (se pkt. 4.8 og 5.1).

- Overvåkning av nyrefunksjonen anbefales som følger: Før oppstart av behandling med kanagliflozin og deretter minst årlig (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)
- Før oppstart av annen behandling med legemidler som kan redusere nyrefunksjonen og deretter regelmessig.

#### Bruk hos pasienter med risiko for bivirkninger forbundet med væsketap

Som følge av virkningsmekanismen induserer kanagliflozin, ved å øke urinutskillelse av glukose (UGE), en osmotisk diurese, som kan redusere intravaskulært volum og redusere blodtrykket (se pkt. 5.1). I kontrollerte kliniske studier av kanagliflozin, ble økte bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon eller hypotensjon) oftere sett med 300 mg dose og hyppigst de første tre månedene (se pkt. 4.8).

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter hvor et kanagliflozinindusert blodtrykksfall kan utgjøre en risiko, som pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter med eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>, pasienter som bruker antihypertensiva og har en anamnese med hypotensjon, pasienter som bruker diuretika samt eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 4.2 og 4.8).

Grunnet væsketap ble det vanligvis sett små gjennomsnittlige reduksjoner i eGFR de første 6 ukene etter behandlingsstart med kanagliflozin. Hos pasienter som er utsatte for større reduksjoner i intravaskulært volum, som beskrevet over, ble det av og til sett større reduksjoner i eGFR (> 30 %), som gradvis bedret seg, og sjelden krevde avbrudd i behandlingen med kanagliflozin (se pkt. 4.8).

Pasienter bør rådes til å rapportere symptomer på væsketap. Kanagliflozin er ikke anbefalt til bruk hos pasienter som får loop-diuretika (se pkt. 4.5) eller har væsketap, f.eks. grunnet akutt sykdom (som gastrointestinal sykdom).

Ved samtidige tilstander som kan medføre væsketap (som gastrointestinal sykdom) hos pasienter som får kanagliflozin, anbefales tett overvåkning av væskestatus (f.eks. fysisk undersøkelse, blodtrykksmåling, laboratorieprøver, inkludert nyrefunksjonsprøver) og serumelektrolytter. Midlertidig avbrudd av behandling med kanagliflozin kan vurderes hos pasienter som får væsketap mens de får behandling med kanagliflozin, til tilstanden er korrigert. Ved behandlingsavbrudd bør hyppigere glukoseovervåkning vurderes.

### Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert livstruende og fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert kanagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av kanagliflozin gir økt sannsynlighet for DKA. Risikoen for DKA er tilsynelatende større for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon som trenger insulin.

Risikoen for diabetisk ketoacidose må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået.

Behandling med kanagliflozin skal avbrytes umiddelbart hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. Overvåking av ketoner er anbefalt hos disse pasientene. Måling av ketoner i blod foretrekkes fremfor måling i urin. Behandlingen med kanagliflozin kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand er stabilisert.

Før oppstart av behandling med kanagliflozin skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose.

Pasienter som kan ha høyere risiko for DKA er pasienter med en lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. type 2 diabetespasienter med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Reoppstart med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst.

Sikkerhet og effekt av kanagliflozin hos pasienter med type 1 diabetes er ikke fastslått, og kanagliflozin skal ikke brukes til behandling av pasienter med diabetes type 1. Begrensede data fra

kliniske studier antyder at DKA forekommer med frekvensen vanlig hos pasienter med type 1 diabetes som behandles med SGLT2-hemmere.

### Amputasjoner i underekstremiteter

I kliniske langtidsstudier av kanagliflozin hos pasienter med type 2 diabetes og påvist kardiovaskulær sykdom (CVD) eller minst 2 risikofaktorer for CVD, ble Invokana assosiert med økt risiko for amputasjoner i underekstremiteter sammenlignet med placebo (henholdsvis 0,63 mot 0,34 hendelser per 100 pasientår), og denne økningen oppsto hovedsakelig i tær og mellomfot (se pkt. 4.8). I en klinisk langtidsstudie av pasienter med type 2 diabetes og diabetisk nyresykdom, ble det ikke observert noen forskjell i risiko for amputasjoner av underekstremiteter hos pasienter som ble behandlet med 100 mg kanagliflozin i forhold til placebo. I denne studien ble forebyggende tiltak iverksatt, som beskrevet under. Da en underliggende mekanisme ikke har blitt fastslått, er risikofaktorer, bortsett fra generelle risikofaktorer, for amputasjon ikke kjent.

Før oppstart med Invokana skal faktorer i pasientens anamnese som kan øke risikoen for amputasjon vurderes. Som et sikkerhetstiltak bør det overveies å overvåke pasienter med høyere risiko for amputasjon nøye, og informere pasientene om viktigheten av rutinemessig forebyggende fotpleie og opprettholde tilstrekkelig hydrering. Det bør også overveies å seponere behandling med Invokana hos pasienter som utvikler tilstander som kan medføre amputasjon, som hudsår, infeksjon, osteomyelitt eller gangren i underekstremiteter.

### Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av nekrotiserende fasciitt av perineum (også kjent som Fourniers gangren) etter markedsføring, har blitt rapportert hos kvinnelige og mannlige pasienter som har brukt SGLT2-hemmere. Dette er en sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og behandling med antibiotika.

Pasienter bør rådes til å oppsøke lege dersom de opplever en kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem, eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Vær oppmerksom på at enten urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør Invokana seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

### Forhøyet hematokritverdi

Hematokritøkning ble observert ved kanagliflozinbehandling (se pkt. 4.8). Det kreves derfor nøye overvåking hos pasienter som allerede har en forhøyet hematokritverdi.

### Eldre ( $\geq 65$ år)

Eldre pasienter kan ha større risiko for væsketap, behandles oftere med diuretika og har oftere nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter  $\geq 75$  år er det rapportert høyere forekomst av bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon). I tillegg ble det rapportert større reduksjoner i eGFR hos slike pasienter (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Genitale soppinfeksjoner

I samsvar med mekanismen for hemming av natrium-glukose-kotransportør 2 (SGLT2) med økt UGE er det rapportert vulvovaginal candidiasis hos kvinner og balanitt eller balanopostitt hos menn i kliniske studier med kanagliflozin (se pkt. 4.8). Mannlige og kvinnelige pasienter med tidligere genitale soppinfeksjoner var mer utsatte for å få en infeksjon. Balanitt eller balanopostitt forekom primært hos ikke omskårne mannlige pasienter, som medførte fimose i noen tilfeller og/eller omskjæring. De fleste genitale soppinfeksjoner ble behandlet ved lokalbehandling med antimykotika, forskrevet av lege eller ved egenbehandling mens behandling med Invokana fortsatte.

## Urinveisinfeksjoner

Tilfeller av kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt og urosepsis, er rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med kanagliflozin, noe som ofte medfører behandlingsavbrudd. Midlertidig avbrudd av kanagliflozin bør vurderes hos pasienter med kompliserte urinveisinfeksjoner.

## Hjertesvikt

Erfaring ved New York Heart Association (NYHA) klasse III er begrenset, og det foreligger ingen erfaring fra kliniske studier med kanagliflozin ved NYHA klasse IV.

## Urinprøver

På grunn av virkningsmekanismen vil pasienter som tar kanagliflozin teste positivt for glukose i urin.

## Laktoseintoleranse

Tablettene inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Farmakodynamiske interaksjoner

#### Diuretika

Kanagliflozin kan ha additiv effekt til diuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon (se pkt. 4.4).

#### Insulin og insulinsekresjonsstimulerende midler

Insulin og insulinsekresjonsstimulerende midler, som sulfonylurea, kan medføre hypoglykemi. Det kan derfor være nødvendig med en lavere dose av insulin eller et insulinsekresjonsstimulerende middel for å redusere risikoen for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med kanagliflozin (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Farmakokinetiske interaksjoner

#### Andre legemidlers påvirkning av kanagliflozin

Kanagliflozin metaboliseres primært via glukuronidkonjugering mediert av UDP-glukuronyltransferase 1A9 (UGT1A9) og 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin transporteres av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Enzyminduktorer (som johannesurt [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturater, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) kan medføre redusert kanagliflozineksponering. Etter samtidig bruk av kanagliflozin og rifampicin (en induktor av forskjellige aktive transportproteiner og legemiddelmetaboliserende enzymer) ble det observert 51 % og 28 % reduksjon i kanagliflozins systemiske eksponering (AUC) og maksimale konsentrasjon ( $C_{max}$ ). Denne reduksjonen i kanagliflozineksponeringen kan redusere effekten.

Dersom en kombinert induktor av UGT-enzymmer og transportproteiner må gis samtidig med kanagliflozin, bør glykemisk kontroll overvåkes for å vurdere kanagliflozinresponsen. Dersom en induktor av UGT-enzymmer må gis samtidig med kanagliflozin, kan det vurderes å øke dosen til 300 mg én gang daglig dersom pasienten tåler kanagliflozin 100 mg én gang daglig, har  $eGFR \geq 60$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller  $CrCl \geq 60$  ml/minutt, og trenger ytterligere glykemisk kontroll. Hos pasienter med  $eGFR 45$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til  $< 60$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller  $CrCl 45$  ml/minutt til  $< 60$  ml/minutt som bruker kanagliflozin 100 mg, får samtidig behandling med en UGT-enzyminduktor og trenger ytterligere glykemisk kontroll, bør annen glukosesenkende behandling vurderes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kolestyramin kan potensielt redusere kanagliflozineksponering. Kanagliflozindosering bør foretas minst 1 time før eller 4-6 timer etter administrasjon av et middel som øker utskillelsen av gallesyre, for å begrense mulig interferens med dets absorpsjon.

Interaksjonsstudier indikerer at farmakokinetikken til kanagliflozin ikke påvirkes av metformin, hydroklortiazid, orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrol), ciklosporin og/eller probenecid.

#### Kanagliflozins påvirkning av andre legemidler

##### *Digoksin*

Kombinasjon av kanagliflozin 300 mg én gang daglig i 7 dager og en enkeltdose av digoksin på 0,5 mg etterfulgt av 0,25 mg daglig i 6 dager medførte 20 % økning i AUC og 36 % økning i  $C_{max}$  for digoksin, sannsynligvis som følge av P-gp-hemming. Det er observert at kanagliflozin hemmer P-gp *in vitro*. Pasienter som tar digoksin eller andre hjerteglykosider (f.eks. digitoksin) bør overvåkes godt.

##### *Dabigatran*

Effekt av samtidig administrasjon av kanagliflozin (en svak P-gp-hemmer) på dabigatraneteksilat (et P-gp-substrat) er ikke undersøkt. Da dabigatrankonsentrasjonen kan øke i nærvær av kanagliflozin, bør pasienten overvåkes (for tegn på blødning eller anemi) når dabigatran kombineres med kanagliflozin.

##### *Simvastatin*

Kombinasjon av kanagliflozin 300 mg én gang daglig i 6 dager og en enkeltdose av simvastatin (CYP3A4-substrat) på 40 mg medførte 12 % økning i AUC og 9 % økning i  $C_{max}$  for simvastatin og 18 % økning i AUC og 26 % økning i  $C_{max}$  for simvastatinsyre. Økningen i eksponeringen for simvastatin og simvastatinsyre anses ikke klinisk relevant.

Det kan ikke utelukkes at kanagliflozin hemmer BCRP på intestinalt nivå, og økt eksponering kan derfor forekomme med legemidler som transporteres av BCRP, f.eks. visse statiner som rosuvastatin og visse legemidler mot kreft.

I interaksjonsstudier hadde kanagliflozin ved steady-state ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrol), glibenklamid, paracetamol, hydroklortiazid eller warfarin.

#### Legemiddel/laboratorieanalyse-interferens

##### 1,5 AG-analyse

Økt glukoseutskillelse i urin med Invokana kan gi falskt lavt nivå av 1,5 anhydroglusitol (1,5 AG) og upålitelige 1,5 AG-målinger ved vurdering av glykemisk kontroll. 1,5 AG-analyse bør derfor ikke brukes til vurdering av glykemisk kontroll hos pasienter som bruker kanagliflozin. For ytterligere opplysninger kan det være tilrådelig å kontakte spesifikk tilvirker av 1,5 AG-analysen.



## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av kanagliflozin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Kanagliflozin skal ikke brukes under graviditet. Ved påvisning av graviditet skal behandling med kanagliflozin seponeres.

### Amming

Det er ukjent om kanagliflozin og/eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av kanagliflozin/metabolitter i melk, samt farmakologisk medierte effekter hos diende avkom og juvenile rotter eksponert for kanagliflozin (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Kanagliflozin skal ikke brukes ved amming.

### Fertilitet

Kanagliflozins påvirkning av fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt. Det ble ikke observert påvirkning av fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kanagliflozin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid advares om risikoen for hypoglykemi når kanagliflozin brukes som tilleggshandling til insulin eller et insulinsekresjonsstimulerende middel, samt den økte risikoen for bivirkninger forbundet med væsketap, som postural svimmelhet (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til kanagliflozin ble undersøkt hos 22 645 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 13 278 pasienter behandlet med kanagliflozin og 9367 pasienter behandlet med komparator, i 15 dobbeltblindede, kontrollerte, kliniske fase 3- og fase 4-studier. Totalt 10 134 pasienter ble behandlet i to dedikerte kardiovaskulærstudier og eksponert i gjennomsnittlig 149 uker (223 uker i CANVAS og 94 uker i CANVAS-R), og 8114 pasienter ble behandlet i 12 dobbeltblindede, kontrollerte, klinisk fase 3- og fase 4-studier og eksponert i gjennomsnittlig 49 uker. I en dedikert studie av renale hendelser, hadde totalt 4397 pasienter med type 2 diabetes og diabetisk nyresykdom en gjennomsnittlig eksponering på 115 uker.

Primærvurderingen av sikkerhet og tolerabilitet ble foretatt i en samlet analyse (n = 2313) av fire 26-ukers placebokontrollerte kliniske studier (monoterapi og tilleggshandling til metformin, metformin og et sulfonylurea samt metformin og pioglitazon). De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling var hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller et sulfonylurea, vulvovaginal candidiasis, urinveisinfeksjon og polyuri eller pollakisuri (dvs. høy vannlatingsfrekvens). Bivirkninger som medførte seponering hos  $\geq 0,5$  % av alle kanagliflozinbehandlede pasienter i disse studiene var vulvovaginal candidiasis (0,7 % av kvinnelige pasienter) og balanitt eller balanopostitt (0,5 % av mannlige pasienter). Ytterligere sikkerhetsanalyser (inkludert langtidsdata) av data fra hele kanagliflozinprogrammet (studier med placebo og aktiv kontroll) ble gjennomført for å vurdere rapporterte uønskede hendelser for å identifisere bivirkninger (tabell 2) (se pkt. 4.2 og 4.4).

## Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 2 er basert på samlet analyse av studiene med placebo- og aktiv kontroll beskrevet ovenfor. Bivirkninger rapportert fra verdensomspennende bruk av kanagliflozin etter markedsføring er også tatt med i tabellen. Bivirkningene listet opp nedenfor er klassifisert i henhold til frekvens og organklassesystem. Frekvenskategoriene er definert ved følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 2: Bivirkningstabell (MedDRA) fra studier med placebo<sup>e</sup> og aktiv kontroll<sup>e</sup> og fra erfaring etter markedsføring**

Organklassesystem Frekvens	Bivirkning
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
svært vanlige Vanlige  ikke kjent	Vulvovaginal candidiasis <sup>b,j</sup> Balanitt eller balanopostitt <sup>b,k</sup> , urinveisinfeksjon <sup>c</sup> (pyelonefritt og urosepsis er rapportert etter markedsføring) Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren) <sup>d</sup>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Sjeldne	Anafylaktisk reaksjon
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
svært vanlige  mindre vanlige Sjeldne	Hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller sulfonylurea <sup>c</sup> Dehydrering <sup>a</sup> Diabetisk ketoacidose <sup>b</sup>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
mindre vanlige	Postural svimmelhet <sup>a</sup> , synkope <sup>a</sup>
<b>Karsykdommer</b>	
mindre vanlige	Hypotensjon <sup>a</sup> , ortostatisk hypotensjon <sup>a</sup>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Vanlige	Forstoppelse, tørste <sup>f</sup> , kvalme
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
mindre vanlige Sjeldne	Fotosensitivitet, utslett <sup>g</sup> , urticaria Angioødem
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
mindre vanlige	Benfraktur <sup>h</sup>
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
vanlige mindre vanlige	Polyuri eller pollakisuri <sup>i</sup> Nyresvikt (hovedsakelig i forbindelse med væsketap)
<b>Undersøkelser</b>	
Vanlige mindre vanlige	Dyslipidemi <sup>l</sup> , økt hematokrit <sup>b,m</sup> Økt blodkreatinin <sup>b,n</sup> , økt blodurea <sup>b,o</sup> , økt blodkalium <sup>b,p</sup> , økt blodfosfat <sup>q</sup>
<b>Kirurgiske og medisinske prosedyrer</b>	
mindre vanlige	Amputasjoner i underekstremiteter (hovedsakelig av tær og mellomfot), spesielt hos pasienter med høy risiko for hjertesykdom <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Forbundet med væsketap, se pkt. 4.4 og beskrivelse av bivirkninger nedenfor.

<sup>b</sup> Se pkt. 4.4 og beskrivelse av bivirkninger nedenfor.

<sup>c</sup> Se beskrivelse av bivirkninger nedenfor.

<sup>d</sup> Se pkt. 4.4.

<sup>e</sup> Sikkerhetsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (inkludert studier med pasienter med moderat nedsatt

---

nyrefunksjon, eldre pasienter [ $\geq 55$  år til  $\leq 80$  år], pasienter med økt kardiovaskulær og renal risiko) samsvarte generelt med bivirkningene identifisert i denne tabellen.

- f Tørste omfatter betegnelse tørste, munntørrehet og polydipsi.
- g Utslett omfatter betegnelse erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett, pustulært utslett og vesikulært utslett.
- h Relatert til benfraktur, se beskrivelse av bivirkninger nedenfor.
- i Polyuri eller pollakisuri omfatter betegnelse polyuri, pollakisuri, påtrengende vannlatingsbehov, nokturni og økt urinmengde.
- j Vulvovaginal candidiasis omfatter betegnelse vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal soppinfeksjon, vulvovaginit, vaginal infeksjon, vulvitt og genital soppinfeksjon.
- k Balanitt eller balanopostitt omfatter betegnelse balanitt, balanopostitt, balanittcandida og genital soppinfeksjon.
- l Gjennomsnittlig prosentvis økning fra baseline for kanagliflozin 100 mg og 300 mg mot placebo var 3,4 % og 5,2 % mot 0,9 % for totalkolesterol, 9,4 % og 10,3 % mot 4,0 % for HDL-kolesterol, 5,7 % og 9,3 % mot 1,3 % for LDL-kolesterol, 2,2 % og 4,4 % mot 0,7 % for ikke-HDL-kolesterol og 2,4 % og 0,0 % mot 7,6 % for triglyserider.
- m Gjennomsnittlig endring fra baseline i hematokrit var henholdsvis 2,4 % og 2,5 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,0 % for placebo.
- n Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i kreatinin var henholdsvis 2,8 % og 4,0 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 1,5 % for placebo.
- o Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i blodureanitrogen var henholdsvis 17,1 % og 18,0 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 2,7 % for placebo.
- p Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i blodkalium var henholdsvis 0,5 % og 1,0 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,6 % for placebo.
- q Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i serumfosfat var henholdsvis 3,6 % og 5,1 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 1,5 % for placebo.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Diabetisk ketoacidose

I en langtidsstudie av renale hendelser hos pasienter med type 2 diabetes og diabetisk nyresykdom, var insidensraten for bekreftet diabetiske ketoacidose hendelser (DKA) 0,21 (0,5 %, 12/2200) og 0,03 (0,1 %, 2/2197) per 100 pasientår med henholdsvis kanagliflozin 100 mg og placebo; av de 14 pasientene med DKA, hadde 8 (7 med kanagliflozin 100 mg og 1 med placebo) en eGFR før behandling på 30 til  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se pkt. 4.4).

### Amputasjon i underekstremiteter

Hos pasienter med type 2 diabetes som hadde påvist kardiovaskulær sykdom eller minst to risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom, var kanagliflozin forbundet med høyere risiko for amputasjon i underekstremiteter, som observert i det integrerte CANVAS-programmet som besto av CANVAS og CANVAS-R, to store, randomiserte, placebokontrollerte langtidsstudier som evaluerte 10 134 pasienter. Ubalansen oppsto så tidlig som i de første 26 behandlingssukene. Pasienter i CANVAS og CANVAS-R ble fulgt i henholdsvis 5,7 og 2,1 år i gjennomsnitt. Uavhengig av behandling med kanagliflozin eller placebo, var risikoen for amputasjon høyest hos pasienter med en anamnese ved baseline med tidligere amputasjon, perifer karsykdom og nevropati. Risikoen for amputasjon i underekstremiteter var ikke doseavhengig. Amputasjonsresultatene fra det integrerte CANVAS-programmet er vist i tabell 3.

I CREDENCE som er en langtidsstudie av renale hendelser hos 4397 pasienter med type 2 diabetes og diabetisk nyresykdom, var det ingen forskjell i risiko for amputasjon i underekstremiteter forbundet med bruken av kanagliflozin 100 mg i forhold til placebo (henholdsvis 1,2 mot 1,1 hendelser per 100 pasientår [HR: 1,11; 95 % KI 0,79, 1,56]) (se pkt. 4.4). I andre studier med type 2 diabetes og kanagliflozin, som inkluderte en generell diabetespopulasjon på 8114 pasienter, ble det ikke observert noen forskjell fra kontroll i risiko for amputasjon i underekstremiteter.

**Tabell 3: Integrrert analyse av amputasjoner i CANVAS og CANVAS-R**

	<b>Placebo N = 4344</b>	<b>kanagliflozin N = 5790</b>
Totalt antall forsøkspersoner med hendelser, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Insidensrate (per 100 pasientår)	0,34	0,63
HR (95 % CI) vs. placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Liten amputasjon, n (%) <sup>*</sup>	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Stor amputasjon, n (%) <sup>†</sup>	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Merk: Insidens er basert på antall pasienter med minst én amputasjon, og ikke totalt antall amputasjonshendelser. En pasients oppfølging beregnes fra dag 1 til dato for første amputasjonshendelse. Noen pasienter hadde mer enn én amputasjon. Prosentandelen av små og store amputasjoner er basert på høyeste amputasjonsnivå for hver pasient.

\* Tær og mellomfot

† Ankel, under kne og over kne

Blant forsøkspersoner i CANVAS-programmet, som hadde en amputasjon, var tær og mellomfot de hyppigste stedene (71 %) i begge behandlingsgrupper (se tabell 3). Flere amputasjoner (hvor noen omfattet begge underekstremiteter) ble observert mindre hyppig og i tilsvarende andel i begge behandlingsgrupper.

Infeksjoner, diabetiske fotsår, perifer arteriell sykdom og gangren i underekstremiteter var de vanligste medisinske hendelsene forbundet med behov for amputasjon i begge behandlingsgrupper (se pkt. 4.4).

#### Bivirkninger forbundet med væsketap

I den samlede analysen av de fire 26-ukers placebokontrollerte studiene var forekomsten av alle bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon, dehydrering og synkope) 1,2 % for kanagliflozin 100 mg, 1,3 % for kanagliflozin 300 mg og 1,1 % for placebo. Forekomsten ved kanagliflozinbehandling i de to studiene med aktiv kontroll var tilsvarende som for sammenligningspreparater.

I en av de dedikerte langtids-, kardiovaskulærstudiene (CANVAS), hvor pasientene generelt var eldre med høyere andel av diabeteskomplikasjoner, var insidensratene for bivirkninger forbundet med væsketap 2,3 med kanagliflozin 100 mg, 2,9 med kanagliflozin 300 mg og 1,9 med placebo, hendelser per 100 pasientår.

For å vurdere risikofaktorer for disse bivirkningene ble det foretatt en større samleanalyse (N = 12 441) med pasienter fra 13 kontrollerte fase 3- og fase 4-studier, inkludert begge doser av kanagliflozin. I denne samleanalysen hadde pasienter som brukte loop-diuretika, pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> og pasienter ≥ 75 år generelt høyere forekomst av disse bivirkningene. Hos pasienter som brukte loop-diuretika var insidensratene 5,0 med kanagliflozin 100 mg og 5,7 med kanagliflozin 300 mg sammenlignet med 4,1 hendelser per 100 pasientår med eksponering i kontrollgruppen. Hos pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> var insidensratene 5,2 med kanagliflozin 100 mg og 5,4 med kanagliflozin 300 mg sammenlignet med 3,1 hendelser per 100 pasientår med eksponering i kontrollgruppen. Hos pasienter ≥ 75 år var insidensratene 5,3 med kanagliflozin 100 mg og 6,1 med kanagliflozin 300 mg sammenlignet med 2,4 hendelser per 100 pasientår med eksponering i kontrollgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I en langtidsstudie av renale hendelser hos pasienter med type 2 diabetes og diabetisk nyresykdom, var insidensraten av hendelser relatert til væsketap henholdsvis 2,84 og 2,35 hendelser per 100 pasientår for kanagliflozin 100 mg og placebo. Det ble observert en økning i insidensraten ved nedsatt eGFR. Hos forsøkspersoner med eGFR 30 til <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, var insidensraten av væsketap høyere i kanagliflozingruppen (4,91 hendelser per 100 pasientår) sammenlignet med placebogruppen (2,60 hendelser per 100 pasientår); men ved eGFR ≥45 til <60 og eGFR 60 til <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, var insidensraten tilsvarende mellom gruppene.

I den dedikerte kardiovaskulærstudien og den store samleanalysen, samt i en dedikert studie av renale hendelser, var forekomsten av seponering som følge av bivirkninger forbundet med væsketap og alvorlige bivirkninger forbundet med væsketap ikke økt med kanagliflozin.

#### Hypoglykemi ved tilleggsbehandling til insulin eller insulinsekresjonsstimulerende midler

Frekvensen av hypoglykemi var lav (ca. 4 %) i behandlingsgruppene, inkludert placebo, ved bruk som monoterapi eller tilleggsbehandling til metformin. Når kanagliflozin ble lagt til insulinbehandling ble hypoglykemi observert hos henholdsvis 49,3 %, 48,2 % og 36,8 % av pasientene behandlet med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo, og alvorlige hypoglykemi forekom hos henholdsvis 1,8 %, 2,7 % og 2,5 % av pasientene behandlet med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo. Når kanagliflozin ble lagt til en sulfonylureabehandling ble hypoglykemi observert hos henholdsvis 4,1 %, 12,5 % og 5,8 % av pasientene behandlet med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo (se pkt. 4.2 og 4.5).

#### Genitale soppinfeksjoner

Vulvovaginal candidiasis (inkludert vulvovaginitt og vulvovaginal soppinfeksjon) ble rapportert hos henholdsvis 10,4 % og 11,4 % av kvinnelige pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg, sammenlignet med 3,2 % hos placebobehandlede kvinnelige pasienter. De fleste rapporter om vulvovaginal candidiasis forekom de første fire månedene med kanagliflozinbehandling. Blant kvinnelige pasienter som brukte kanagliflozin, fikk 2,3 % mer enn én infeksjon. Totalt seponerte 0,7 % av alle kvinnelige pasienter kanagliflozin som følge av vulvovaginal candidiasis (se pkt. 4.4). I CANVAS-programmet var median infeksjonsvarighet lengre i kanagliflozingruppen sammenlignet med placebogruppen.

Candidabalanitt eller -balanopostitt forekom hos mannlige pasienter med en insidensrate på 2,98 og 0,79 hendelser per 100 pasientår for henholdsvis kanagliflozin og placebo. Blant mannlige pasienter som brukte kanagliflozin, fikk 2,4 % mer enn én infeksjon. Seponering av kanagliflozin hos mannlige pasienter som følge av candidabalanitt eller -balanopostitt forekom med en insidensrate på 0,37 hendelser per 100 pasientår. Fimose ble rapportert med en insidensrate på 0,39 og 0,07 hendelser per 100 pasientår for henholdsvis kanagliflozin og placebo. Omskjæring ble foretatt med en insidensrate på 0,31 og 0,09 hendelser per 100 pasientår for henholdsvis kanagliflozin og placebo (se pkt. 4.4).

#### Urinveisinfeksjoner

I kliniske studier ble urinveisinfeksjoner hyppigere rapportert med kanagliflozin 100 mg og 300 mg (5,9 % og 4,3 %) sammenlignet med 4,0 % med placebo. De fleste infeksjonene var lette til moderate uten økt forekomst av alvorlige bivirkninger. I disse studiene responderte forsøkspersonene på standardbehandling mens de fortsatte med kanagliflozinbehandling.

Tilfeller av kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt og urosepsis, er imidlertid rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med kanagliflozin, noe som ofte medfører behandlingsavbrudd.

#### Benfraktur

I en kardiovaskulær studie (CANVAS) med 4327 behandlede forsøkspersoner med påvist eller minst to risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom, var insidensratene for alle bekreftede benfrakturer henholdsvis 1,6, 1,8 og 1,1 per 100 pasientår med oppfølging for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo, og ubalansen i frakturer oppsto i løpet av de første 26 behandlingssukene.

I to andre langtidsstudier og i studier som ble gjennomført i den generelle diabetespopulasjonen, ble det ikke observert noen forskjell i frakturrisiko med kanagliflozin i forhold til kontroll. I en annen kardiovaskulær studie (CANVAS-R) med 5807 behandlede forsøkspersoner med påvist eller minst to

risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom, var insidensratene for alle bekreftede benfrakturer henholdsvis 1,1 og 1,3 hendelser per 100 pasientår med oppfølging for kanagliflozin og placebo.

I en langtidsstudie av renale hendelser med 4397 forsøkspersoner med type 2 diabetes og diabetisk nyresykdom, var insidensraten av alle bekreftede benfrakturer 1,2 hendelser per 100 pasientår for både kanagliflozin 100 mg og placebo. I andre studier med type 2 diabetes og kanagliflozin, som inkluderte en generell diabetespopulasjon på 7729 pasienter, og der benfraktur var bekreftet, var insidensratene for alle bekreftede benfrakturer henholdsvis 1,2 og 1,1 per 100 pasientår med oppfølging for kanagliflozin og kontroll. Etter 104 ukers behandling hadde kanagliflozin ingen negativ effekt på benmineraltettheten.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre (≥ 65 år)*

I en samleanalyse av 13 placebokontrollerte studier med aktiv kontroll samsvarte sikkerhetsprofilen til kanagliflozin hos eldre pasienter generelt med sikkerhetsprofilen hos yngre pasienter. Pasienter ≥ 75 år hadde høyere forekomst av bivirkninger forbundet med væsketap (som postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon) med insidensrater på henholdsvis 5,3, 6,1 og 2,4 hendelser per 100 pasientår med eksponering for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og i kontrollgruppen. Reduksjon i eGFR (-3,4 og -4,7 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) ble rapportert med kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg, sammenlignet med kontrollgruppen (-4,2 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>). Gjennomsnittlig baseline eGFR var henholdsvis 62,5, 64,7 og 63,5 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og i kontrollgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Nedsatt nyrefunksjon hos pasienter med utilstrekkelig kontrollert type 2 diabetes mellitus*

Pasienter med baseline eGFR på < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> hadde høyere forekomst av bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon) med insidensrater på henholdsvis 5,3, 5,1 og 3,1 hendelser per 100 pasientår med eksponering for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

Den totale insidensrate av forhøyet serumkalium var høyere hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon med insidensrater på henholdsvis 4,9, 6,1 og 5,4 hendelser per 100 pasientår med eksponering for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo. Vanligvis var økningene forbigående og krevde ikke spesifikk behandling.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ble økninger i serumkreatinin på 9,2 µmol/l og BUN på ca. 1,0 mmol/l observert med begge doser av kanagliflozin.

Insidensratene for stor reduksjon i eGFR (> 30 %) når som helst under behandlingen var henholdsvis 7,3, 8,1 og 6,5 hendelser per 100 pasientår med eksponering for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo. Ved siste verdi etter baseline var insidensratene for slik reduksjon 3,3 for pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg, 2,7 for kanagliflozin 300 mg og 3,7 hendelser per 100 pasientår med eksponering for placebo (se pkt. 4.4).

Pasienter behandlet med kanagliflozin fikk uavhengig av baseline eGFR et innledende fall i gjennomsnittlig eGFR. Deretter ble eGFR opprettholdt eller gradvis økt ved fortsatt behandling. Gjennomsnittlig eGFR returnerte til baseline etter seponering av behandlingen, noe som indikerer at hemodynamiske endringer kan bidra til disse nyrefunksjonsforandringene.

#### *Nedsatt nyrefunksjon hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nyresykdom*

I en langtidsstudie av renale hendelser hos pasienter med type 2 diabetes og diabetisk nyresykdom, forekom nyrerelaterte hendelser ofte i begge grupper, men sjeldnere i kanagliflozingrouppen (5,71 hendelser per 100 pasientår) sammenlignet med placebogruppen (7,91 hendelser per 100 pasientår). Alvorlige nyrerelaterte hendelser var også færre i kanagliflozingrouppen sammenlignet med placebo. Insidensraten for nyrerelaterte hendelser var færre med kanagliflozin i forhold til placebo for alle tre eGFR gruppene; den høyeste insidensraten for nyrerelaterte hendelser ble observert

ved eGFR 30 til < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (henholdsvis 9,47 mot 12,80 hendelser per 100 pasientår for kanagliflozin mot placebo).

I langtidsstudien av renale hendelser, ble det ikke observert noen forskjell i serumkalium, ingen økning i bivirkninger med hyperkalemi, og ingen absolutte (> 6,5 mEq/l) eller relative (> øvre grense av normalt og > 15 % økning fra baseline) økninger i serumkalium med kanagliflozin 100 mg i forhold til placebo.

Generelt, var det ingen ubalanse for abnormheter mellom behandlingsgrupper for fosfat, helhetlig eller i en av eGFR kategoriene (45 til < 60 eller 30 til < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [CrCl 45 til < 60 eller 30 til < 45 ml/min]).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Enkeltdoser inntil 1600 mg kanagliflozin hos friske forsøkspersoner og kanagliflozin 300 mg to ganger daglig i 12 uker hos pasienter med type 2 diabetes ble generelt godt tolerert.

### Behandling

Ved en overdosering bør det iverksettes vanlige støttetiltak, f.eks. fjerne uabsorbert materiale fra gastrointestinaltraktus, starte klinisk overvåkning og iverksette kliniske tiltak ved behov. Kanagliflozin ble i ubetydelig grad fjernet ved en 4-timers hemodialyseøkt. Kanagliflozin forventes ikke å være dialyserbart ved peritonealdialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, blodglukosesenkende midler, ekskl. insulin, ATC-kode: A10BK02.

### Virkningsmekanisme

SGLT2-transportøren uttrykt i proksimale nyretubuli, er ansvarlig for hoveddelen av reabsorpsjon av filtrert glukose fra tubulær lumen. Det er vist at pasienter med diabetes har økt renal glukosereabsorpsjon som kan bidra til vedvarende forhøyet blodglukosekonsentrasjon. Kanagliflozin er en oralt aktiv SGLT2-hemmer. Ved å hemme SGLT2 vil kanagliflozin redusere reabsorpsjon av filtrert glukose og senke renal glukosegrense (RT<sub>G</sub>), og dermed øke UGE og senke forhøyet plasmakonsentrasjon av glukose ved denne insulinuavhengige mekanismen hos pasienter med type 2 diabetes. Økningen i UGE ved SGLT2-hemming innebærer også en osmotisk diurese, hvor den diuretiske effekten medfører en reduksjon i systolisk blodtrykk. Økningen i UGE medfører et kaloritap og derfor en reduksjon i kroppsvekt, som vist i studier med pasienter med type 2 diabetes.

Kanagliflozins virkning ved å øke UGE og direkte senke plasmaglukose er uavhengig av insulin. Bedring ved homeostasemodellvurdering av betacellefunksjon (HOMA betacelle) og bedret insulinsekresjonsrespons hos betaceller på et blandet måltid er observert i kliniske studier med kanagliflozin.

I fase 3-studier ga administrasjon av kanagliflozin 300 mg før et måltid større reduksjon i postprandial glukosebelastning enn observert med 100 mg dose. Denne effekten ved 300 mg dose av kanagliflozin kan delvis skyldes lokal hemming av intestinal SGLT1 (et viktig intestinalt glukosetransportprotein) forbundet med forbigående høy konsentrasjon av kanagliflozin i intestinal lumen før legemiddelabsorpsjon (kanagliflozin er en lavpotent hemmer av SGLT1-transportøren). Studier har ikke vist glukosemalabsorpsjon med kanagliflozin.

Kanagliflozin øker mengden av natrium ved distaltubulus ved å blokkere SGLT2-avhengig glukose- og natrium-reabsorpsjon som dermed øker tubuliglomerulært signal, som er assosiert med en reduksjon i intraglomerulært trykk og nedsatt hyperfiltrering i prekliniske modeller av diabetes og kliniske studier.

### Farmakodynamiske effekter

Etter enkeltdoser og gjentatte orale doser av kanagliflozin gitt til pasienter med type 2 diabetes, ble det observert doseavhengig reduksjon i  $RT_G$  og økning i UGE. Fra en startverdi for  $RT_G$  på ca. 13 mmol/l, ble det sett maksimal reduksjon av 24-timers gjennomsnittlig  $RT_G$  med 300 mg døgndose til ca. 4 mmol/l til 5 mmol/l hos pasienter med type 2 diabetes i fase 1-studier, noe som indikerer lav risiko for behandlingsindusert hypoglykemi. Reduksjonen i  $RT_G$  medførte økt UGE hos pasienter med type 2 diabetes behandlet med 100 mg eller 300 mg kanagliflozin, som varierte fra 77 g/døgn til 119 g/døgn i fase 1-studiene. Den observerte UGE medførte et tap på 308 kcal/døgn til 476 kcal/døgn. Reduksjonen i  $RT_G$  og økningen i UGE vedvarte i en 26-ukers doseringsperiode hos pasienter med type 2 diabetes. Det ble sett moderat økning (vanligvis < 400 ml til 500 ml) i døgnurinvolum som avtok over flere dager med dosering. Urinutskillelse av urinsyre ble forbigående økt av kanagliflozin (økt med 19 % sammenlignet med baseline på dag 1 og avtok deretter til 6 % på dag 2 og 1 % på dag 13). Dette var ledsaget av en vedvarende reduksjon i serumkonsentrasjonen av urinsyre på ca. 20 %.

I en enkeltdose-studie med pasienter med type 2 diabetes, medførte behandling med 300 mg før et blandet måltid forsinket intestinal glukoseabsorpsjon og redusert postprandial glukose via både en renal og en ikke-renal mekanisme.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Bedring av glykemisk kontroll og reduksjon av kardiovaskulær og renal morbiditet og mortalitet er vesentlige deler av behandlingen av type 2 diabetes.

#### *Glykemisk effekt og sikkerhet*

Totalt 10 501 pasienter med type 2 diabetes deltok i ti dobbeltblindede, kontrollerte kliniske effekt- og sikkerhetsstudier gjennomført for å vurdere Invokanas effekt på glykemisk kontroll. Rasfordelingen var 72 % hvite, 16 % asiater, 5 % svarte og 8 % andre grupper. 17 % av pasientene var av spansk opphav. 58 % av pasientene var menn. Pasientenes gjennomsnittsalder var 59,5 år (21 år til 96 år), 3135 pasienter var  $\geq 65$  år og 513 pasienter var  $\geq 75$  år. 58 % av pasientene hadde en kroppsmasseindeks (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. I det kliniske utviklingsprogrammet ble 1085 pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> undersøkt.

#### Placebokontrollerte studier

Kanagliflozin ble undersøkt som monoterapi, dobbeltbehandling med metformin, dobbeltbehandling med et sulfonylurea, trippelbehandling med metformin og et sulfonylurea, trippelbehandling med metformin og pioglitazon og tilleggsbehandling til insulin (tabell 4). Generelt ga kanagliflozin klinisk og statistisk signifikante ( $p < 0,001$ ) resultater i forhold til placebo for glykemisk kontroll, inkludert HbA<sub>1c</sub>, prosentandelen av pasienter som oppnådde HbA<sub>1c</sub> < 7 %, endring fra baseline i fastende plasmaglukose (FPG) og 2-timers postprandial glukose (PPG). I tillegg ble det observert reduksjon i kroppsvekt og systolisk blodtrykk i forhold til placebo.

Kanagliflozin ble også undersøkt som trippelbehandling med metformin og sitagliptin, og dosert med et titreringsregime, med en startdose på 100 mg titrert til 300 mg så tidlig som i uke 6 hos pasienter



med behov for ytterligere glykemisk kontroll som hadde tilfredsstillende eGFR og tålte kanagliflozin 100 mg (tabell 4). Kanagliflozin dosert med et titreringsregime ga klinisk og statistisk signifikante ( $p < 0,001$ ) resultater i forhold til placebo for glykemisk kontroll, inkludert HbA<sub>1c</sub> og endring fra baseline i fastende plasmaglukose (FPG), og en statistisk signifikant ( $p < 0,01$ ) bedring i prosentandelen av pasienter som oppnådde HbA<sub>1c</sub> < 7 %. I tillegg ble det observert reduksjon i kroppsvekt og systolisk blodtrykk i forhold til placebo.

**Tabell 4: Effekresultater fra placebokontrollerte kliniske studier<sup>a</sup>**

<b>Monoterapi (26 uker)</b>			
	<b>Kanagliflozin</b>		<b>Placebo (N = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,06	8,01	7,97
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,77	-1,03	0,14
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	85,9	86,9	87,5
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-2,8	-3,9	-0,6
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/A <sup>c</sup>
<b>Dobbeltbehandling med metformin (26 uker)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin</b>		<b>Placebo + metformin (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	7,94	7,95	7,96
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,79	-0,94	-0,17
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	88,7	85,4	86,7
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-3,7	-4,2	-1,2
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Trippelbehandling med metformin og sulfonylurea (26 uker)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin og sulfonylurea</b>		<b>Placebo + metformin og sulfonylurea (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,13	8,13	8,12
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,85	-1,06	-0,13
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	93,5	93,5	90,8
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-2,1	-2,6	-0,7
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>

<b>Tilleggsbehandling til insulin<sup>d</sup> (18 uker)</b>			
	<b>Kanagliflozin + insulin</b>		<b>Placebo + insulin (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,33	8,27	8,20
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,63	-0,72	0,01
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	96,9	96,7	97,7
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-1,8	-2,3	0,1
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (97,5 % CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>
<b>Trippelbehandling med metformin og sitagliptin<sup>e</sup> (26 uker)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin og sitagliptin<sup>g</sup> (N = 107)</b>		<b>Placebo + metformin og sitagliptin (N = 106)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,53		8,38
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,91		-0,01
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,89 <sup>b</sup> (-1,19; -0,59)		
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	32 <sup>f</sup>		12
<b>Fastende plasmaglukose (mg/dl)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	186		180
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-30		-3
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-27 <sup>b</sup> (-40; -14)		
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	93,8		89,9
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-3,4		-1,6
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-1,8 <sup>b</sup> (-2,7; -0,9)		

<sup>a</sup> "Intent-to-treat"-populasjon med bruk av siste observasjon i studien før behandling med glykemisk nødmedisin.

<sup>b</sup> p < 0,001 sammenlignet med placebo.

<sup>c</sup> Ikke relevant.

<sup>d</sup> Kanagliflozin som tilleggsbehandling til insulin (med eller uten andre glukosesenkende legemidler).

<sup>e</sup> Kanagliflozin 100 mg opptitret til 300 mg.

<sup>f</sup> p < 0,01 sammenlignet med placebo.

<sup>g</sup> 90,7 % av forsøkspersoner i kanagliflozingruppen opptitret til 300 mg.

I tillegg til studiene presentert over, var glykemiske effektresultater observert i en 18-ukers substudie med dobbeltbehandling med et sulfonyleurea og en 26-ukers trippelbehandlingsstudie med metformin og pioglitazon generelt sammenlignbare med de som var observert i andre studier.

### Studier med aktiv kontroll

Kanagliflozin ble sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin, og sammenlignet med sitagliptin som trippelbehandling med metformin og et sulfonyleurea (tabell 5). Kanagliflozin 100 mg som dobbeltbehandling med metformin ga tilsvarende reduksjon i HbA<sub>1c</sub> fra

baseline og 300 mg ga større ( $p < 0,05$ ) reduksjon i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med glimepirid, noe som viser at kanagliflozin ikke er dårligere enn glimepirid. En lavere andel av pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg (5,6 %) og kanagliflozin 300 mg (4,9 %) fikk minst én hypoglykemiepisode i løpet av 52 ukers behandling sammenlignet med gruppen behandlet med glimepirid (34,2 %). I en studie som sammenlignet kanagliflozin 300 mg med sitagliptin 100 mg som trippelbehandling med metformin og et sulfonyleurea, viste kanagliflozin en reduksjon i HbA<sub>1c</sub> som ikke var dårligere ( $p < 0,05$ ) eller som var bedre ( $p < 0,05$ ) i forhold til sitagliptin. Forekomsten av hypoglykemiepisoder med kanagliflozin 300 mg og sitagliptin 100 mg var henholdsvis 40,7 % og 43,2 %. Det ble også observert signifikant reduksjon av kroppsvekt og systolisk blodtrykk sammenlignet med både glimepirid og sitagliptin.

**Tabell 5: Effekteresultater fra kliniske studier med aktiv kontroll<sup>a</sup>**

<b>Sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin (52 uker)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin</b>		<b>Glimepirid (titrert) + metformin (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	7,78	7,79	7,83
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,82	-0,93	-0,81
Forskjell fra glimepirid (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	86,8	86,6	86,6
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-4,2	-4,7	1,0
Forskjell fra glimepirid (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sammenlignet med sitagliptin som trippelbehandling med metformin og sulfonyleurea (52 uker)</b>			
	<b>Kanagliflozin 300 mg + metformin og sulfonyleurea (N = 377)</b>		<b>Sitagliptin 100 mg + metformin og sulfonyleurea (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,12		8,13
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-1,03		-0,66
Forskjell fra sitagliptin (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)		N/A <sup>c</sup>
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,6		35,3
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	87,6		89,6
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-2,5		0,3
Forskjell fra sitagliptin (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)		N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> "Intent-to-treat"-populasjon med bruk av siste observasjon i studien før behandling med glykemisk nødmedisin.

<sup>b</sup>  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> Ikke relevant.

<sup>d</sup>  $p < 0,001$ .

### Kanagliflozin som innledende kombinasjonsbehandling med metformin

Kanagliflozin ble evaluert i kombinasjon med metformin som innledende kombinasjonsbehandling hos pasienter med type 2 diabetes uten effekt av kostholdsendring og fysisk aktivitet. Kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg i kombinasjon med metformin XR ga en statistisk signifikant større bedring av HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med de respektive kanagliflozindosene (100 mg og 300 mg) alene eller metformin XR alene (tabell 6).

**Tabell 6: Resultater fra 26 ukers klinisk studie med aktiv kontroll med kanagliflozin som innledende kombinasjonsbehandling med metformin\***

Effektparameter	Metformin XR (N = 237)	Kanagliflozin 100 mg (N = 237)	Kanagliflozin 300 mg (N = 238)	Kanagliflozin 100 mg + metformin XR (N = 237)	Kanagliflozin 300 mg + metformin XR (N = 237)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Baseline (gjennomsnitt)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Forskjell fra kanagliflozin 100 mg (justert gjennomsnitt) (95 % CI) <sup>†</sup>				-0,40 <sup>‡</sup> (-0,59, -0,21)	
Forskjell fra kanagliflozin 300 mg (justert gjennomsnitt) (95 % CI) <sup>†</sup>					-0,36 <sup>‡</sup> (-0,56, -0,17)
Forskjell fra metformin XR (justert gjennomsnitt) (95 % CI) <sup>†</sup>		-0,06 <sup>‡</sup> (-0,26, 0,13)	-0,11 <sup>‡</sup> (-0,31, 0,08)	-0,46 <sup>‡</sup> (-0,66, -0,27)	-0,48 <sup>‡</sup> (-0,67, -0,28)
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	43	39	43	50 <sup>§§</sup>	57 <sup>§§</sup>
<b>Kroppsvekt</b>					
Baseline (gjennomsnitt) i kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Forskjell fra metformin XR (justert gjennomsnitt) (95 % CI) <sup>†</sup>		-0,9 <sup>§§</sup> (-1,6, -0,2)	-1,8 <sup>§</sup> (-2,6, -1,1)	-1,4 <sup>‡</sup> (-2,1, -0,6)	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,9, -1,4)

\* "Intent-to-treat"-populasjon

<sup>†</sup> Minste kvadraters gjennomsnitt justert for kovariater, inkludert baseline-verdi og stratifiseringsfaktor

<sup>‡</sup> Justert p = 0,001

<sup>§</sup> Justert p < 0,01

<sup>§§</sup> Justert p < 0,05

### Spesielle populasjoner

I tre studier gjennomført med spesielle populasjoner (eldre pasienter, pasienter med eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til < 50 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> og pasienter med kardiovaskulær sykdom eller med høy risiko for dette) ble kanagliflozin lagt til pasientens etablerte, stabile diabetesbehandling (kosthold, monoterapi eller kombinasjonsbehandling).

### *Eldre*

Totalt 714 pasienter i alderen  $\geq 55$  år til  $\leq 80$  år (227 pasienter i alderen 65 år til  $< 75$  år og 46 pasienter i alderen 75 år til  $< 80$  år) med utilstrekkelig glykemisk kontroll på etablert diabetesbehandling (glukosesenkende legemidler og/eller kosthold og fysisk aktivitet) deltok i en dobbeltblindet, placebokontrollert studie over 26 uker. Statistisk signifikant ( $p < 0,001$ ) endring fra baseline HbA<sub>1c</sub> i forhold til placebo på henholdsvis -0,57 % og -0,70 % ble observert for 100 mg og 300 mg (se pkt. 4.2 og 4.8).

### *Pasienter med eGFR på 45 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til $< 60$ ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>*

I en samleanalyse for pasienter ( $N = 721$ ) med baseline eGFR på 45 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til  $< 60$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>, ga kanagliflozin en klinisk signifikant reduksjon i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med placebo på -0,47 % for kanagliflozin 100 mg og -0,52 % for kanagliflozin 300 mg. Pasienter med baseline eGFR på 45 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til  $< 60$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> behandlet med kanagliflozin 100 mg og 300 mg viste en gjennomsnittlig bedring i prosentvis endring i kroppsvekt i forhold til placebo på henholdsvis -1,8 % og -2,0 %.

De fleste pasientene med baseline eGFR på 45 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til  $< 60$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> brukte insulin og/eller et sulfonylurea (85 % [614/721]). I samsvar med den forventede økningen av hypoglykemi når et legemiddel som ikke er forbundet med hypoglykemi legges til behandling med insulin og/eller sulfonylurea, ble det sett en økning av hypoglykemiepisoder når kanagliflozin ble lagt til behandling med insulin og/eller et sulfonylurea (se pkt. 4.8).

### Fastende plasmaglukose

I fire placebokontrollerte studier medførte behandling med kanagliflozin som monoterapi eller tilleggsbehandling til ett eller to orale glukosesenkende legemidler, en gjennomsnittlig endring fra baseline i forhold til placebo i FPG på henholdsvis -1,2 mmol/l til -1,9 mmol/l for kanagliflozin 100 mg og -1,9 mmol/l til -2,4 mmol/l for kanagliflozin 300 mg. Reduksjonen vedvarte gjennom behandlingsperioden og var nesten maksimal etter første behandlingsdag.

### Postprandial glukose

Etter et blandet måltid reduserte kanagliflozin som monoterapi eller tilleggsbehandling til ett eller to orale glukosesenkende legemidler, postprandial glukose (PPG) fra baseline i forhold til placebo med henholdsvis -1,5 mmol/l til -2,7 mmol/l for kanagliflozin 100 mg og -2,1 mmol/l til -3,5 mmol/l for 300 mg, som følge av reduksjon i glukosekonsentrasjon før måltidet og redusert postprandial glukosebelastning.

### Kroppsvekt

Kanagliflozin 100 mg og 300 mg som monoterapi og som dobbelt- eller trippelbehandling medførte statistisk signifikant prosentvis reduksjon i kroppsvekt etter 26 uker i forhold til placebo. I to 52-ukers studier med aktiv kontroll hvor kanagliflozin ble sammenlignet med glimepirid og sitagliptin, var vedvarende og statistisk signifikant gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i kroppsvekt for kanagliflozin som tilleggsbehandling til metformin henholdsvis -4,2 % og -4,7 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med glimepirid i kombinasjon med metformin (1,0 %) og -2,5 % for kanagliflozin 300 mg i kombinasjon med metformin og et sulfonylurea sammenlignet med sitagliptin i kombinasjon med metformin og et sulfonylurea (0,3 %).

Dobbeltbehandlingsstudien med metformin som aktiv kontroll viste at i en undergruppe av pasienter ( $N = 208$ ) som gjennomgikk DXA (dual energy X-ray densitometry) og abdominal komputertomografi (CT) for vurdering av kroppssammensetning, kunne ca. to tredjedeler av vekttapet med kanagliflozin tilskrives tap av fettmasse med tap av like mengder visceralt og abdominalt subkutant fett. Tohundreogelleve (211) pasienter i den kliniske studien med eldre pasienter deltok i en substudie av kroppssammensetning med DXA-analyse av kroppssammensetningen. Denne viste at ca. to tredjedeler av vekttapet forbundet med kanagliflozin kunne tilskrives tap av fettmasse i forhold til placebo. Det var ingen vesentlig endring i benteitet i trabekulære og kortikale regioner.

## Blodtrykk

I placebokontrollerte studier medførte behandling med kanagliflozin 100 mg og 300 mg en gjennomsnittlig reduksjon i systolisk blodtrykk på henholdsvis -3,9 mmHg og -5,3 mmHg sammenlignet med placebo (-0,1 mmHg) og en mindre effekt på diastolisk blodtrykk med en gjennomsnittlig endring for kanagliflozin 100 mg og 300 mg på henholdsvis -2,1 mmHg og -2,5 mmHg sammenlignet med placebo (-0,3 mmHg). Det var ingen merkbar pulsending.

### Pasienter med baseline HbA<sub>1c</sub> > 10 % til ≤ 12 %

En substudie med pasienter med baseline HbA<sub>1c</sub> på > 10 % til ≤ 12 % med kanagliflozin som monoterapi medførte en reduksjon fra baseline i HbA<sub>1c</sub> (ikke placebojustert) på henholdsvis -2,13 % og -2,56 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg.

### Kardiovaskulære resultater i CANVAS-programmet

Effekten av kanagliflozin på kardiovaskulære hendelser hos voksne med type 2 diabetes som hadde påvist kardiovaskulær sykdom (CVD) eller med risiko for CVD (to eller flere kardiovaskulære risikofaktorer), ble evaluert i CANVAS-programmet (integret analyse av CANVAS- og CANVAS-R-studien). Disse studiene var multisenter, multinasjonale, randomiserte, dobbeltblindede, parallellgruppestudier med lignende inklusjons- og eksklusjonskriterier og pasientpopulasjoner. CANVAS-programmet sammenlignet risikoen for å få en signifikant kardiovaskulær bivirkning (*Major Adverse Cardiovascular Event* - MACE) definert som det sammensatte endepunktet av kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag, mellom kanagliflozin og placebo med en standard bakgrunnsbehandling for diabetes og aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom.

I CANVAS ble forsøkspersonene randomisert 1:1:1 til kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg eller matchende placebo. I CANVAS-R ble forsøkspersonene randomisert 1:1 til kanagliflozin 100 mg eller matchende placebo, og titrering til 300 mg var tillatt (basert på tolerabilitet og glykemisk behov) etter uke 13. Samtidig diabetes- og aterosklerosebehandling kunne justeres i henhold til standard praksis ved disse sykdommene.

Totalt 10 134 pasienter ble behandlet (4327 i CANVAS og 5807 i CANVAS-R; totalt 4344 randomisert til placebo og 5790 til kanagliflozin) for en gjennomsnittlig eksponeringsvarighet på 149 uker (223 uker i CANVAS og 94 uker i CANVAS-R). Vital status ble registrert for 99,6 % av forsøkspersonene på tvers av studiene. Gjennomsnittsalderen var 63 år og 64 % var menn. Sekstiseks prosent av forsøkspersonene hadde en anamnese med påvist kardiovaskulær sykdom, hvorav 56 % hadde en anamnese med koronarsykdom, 19 % med cerebrovaskulær sykdom og 21 % med perifer vaskulær sykdom; 14 % hadde en anamnese med hjertesvikt.

Gjennomsnittlig HbA<sub>1c</sub> ved baseline var 8,2 %, og gjennomsnittlig varighet av diabetes var 13,5 år.

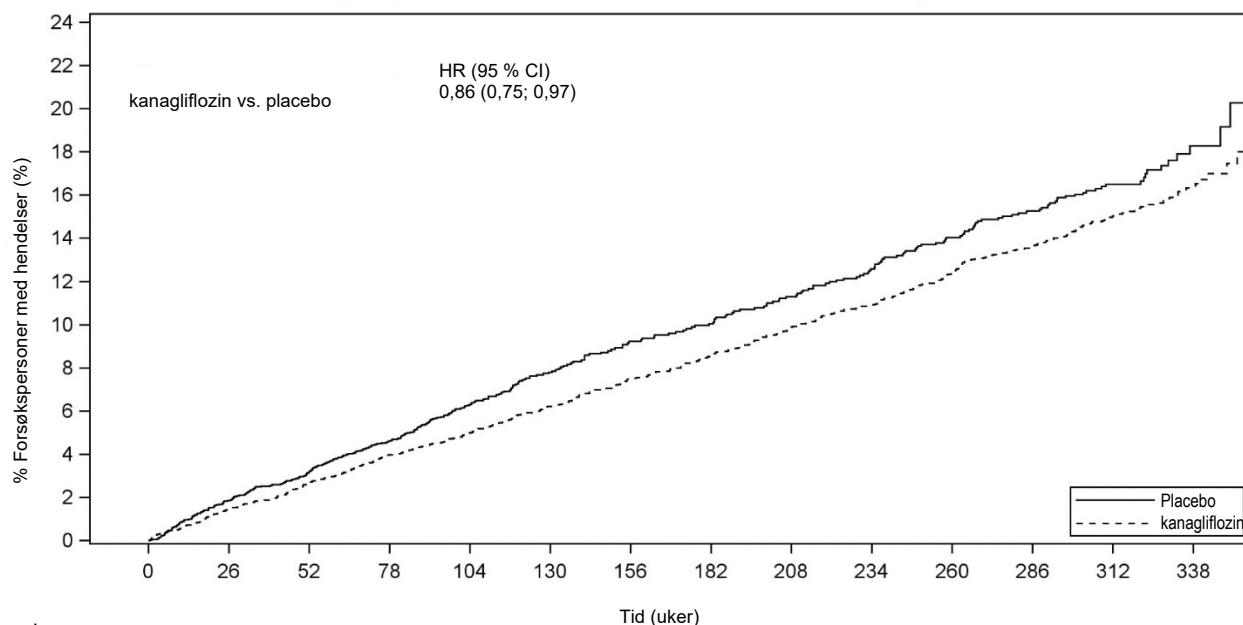
Baseline nyrefunksjon var normal eller lett nedsatt hos 80 % av pasientene og moderat nedsatt hos 20 % av pasientene (gjennomsnittlig eGFR 77 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>). Ved baseline ble pasientene behandlet med ett eller flere legemidler mot diabetes, inkludert metformin (77 %), insulin (50 %) og sulfonylurea (43 %).

Det primære endepunktet i CANVAS-programmet var tid til første forekomst av en MACE. Sekundære endepunkter innenfor en sekvensiell betinget hypotesetesting var mortalitet uavhengig av årsak og kardiovaskulær mortalitet.

Pasienter i de sammenslåtte kanagliflozingruppene (samlet analyse av kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og kanagliflozin opptitrert fra 100 mg til 300 mg) hadde en lavere forekomst av MACE sammenlignet med placebo: 2,69 mot 3,15 pasienter per 100 pasientår (HR fra samlet analyse: 0,86; 95 % CI (0,75, 0,97)).

Basert på Kaplan-Meier-plot for første forekomst av MACE, vist nedenfor, ble reduksjonen i MACE i kanagliflozingruppen observert så tidlig som i uke 26 og vedvarte gjennom resten av studien (se figur 1).

**Figur 1: Tid til første forekomst av MACE**



Forsøkspersoner	Tid (uker)													
Placebo	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
kanagliflozin	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448

Det var 2011 pasienter med eGFR 30 til < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>. MACE-funnene i denne undergruppen var sammenfallende med de samlede funnene.

Hver MACE-komponent bidro positivt til det totale sammensatte endepunktet, som vist i figur 2. Resultater for 100 mg og 300 mg kanagliflozindoser var sammenfallende med resultatene for de kombinerte dosegruppene.

**Figur 2: Behandlingseffekt for det primære sammensatte endepunktet og dets komponenter**

	Placebo (n = 4347) Deltakere per 100 pasientår	Kanagliflozin (n = 5795) Deltakere per 100 pasientår	Risikoforhold (95 % CI)
Sammensatt endepunkt av kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt og ikke-fatal slag (tid til første forekomst; <i>intent-to treat</i> analysesett) <sup>1</sup>	3,15	2,69	0,86 (0,75–0,97)
Kardiovaskulær død	1,28	1,16	0,87 (0,72–1,06)
Ikke-fatal hjerteinfarkt	1,16	0,97	0,85 (0,69–1,05)
Ikke-fatal slag	0,84	0,71	0,90 (0,71–1,15)

<sup>1</sup>P-verdi for superioritet (2-sidig) = 0,0158.

### Mortalitet uavhengig av årsak i CANVAS-programmet

I den kombinerte kanagliflozingruppen var HR for mortalitet uavhengig av årsak mot placebo 0,87; 95 % CI (0,74, 1,01).

### Hjertesvikt som krever sykehusinnleggelse i CANVAS-programmet

Kanagliflozin reduserte risikoen for hjertesvikt som krevde sykehusinnleggelse 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 tid til første bekreftede nefropatihendelse (dobling av serumkreatinin, behov for nyreerstatningsbehandling og nyredød) for kanagliflozin (0,15 hendelser per 100 pasientår) mot placebo (0,28 hendelser per 100 pasientår). I tillegg reduserte kanagliflozin progresjon av albuminuri 25,8 % mot placebo 29,2 % (HR: 0,73; 95 % CI: 0,67, 0,79) hos pasienter med baseline normo- eller mikroalbuminuri.

### Renale resultater i CREDENCE-studien

Effekten av kanagliflozin 100 mg på renale hendelser hos voksne med type 2 diabetes og diabetisk nyresykdom (DKD) med estimert glomerulærfiltreringsrate (eGFR) 30 til < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og albuminuri (> 300 til 5000 mg/g med kreatinin), ble evaluert i forsøket «Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial» (CREDENCE). Dette var en multisenter, multinasjonal, randomisert, dobbeltblind, hendelsesdrevet, placebo-kontrollert, studie med parallelle grupper. CREDENCE-studien sammenlignet risikoen for å få DKD definert som en sammensetning av nyresykdom i termanalfase, dobling av serumkreatinin, og renal eller kardiovaskulær død, mellom kanagliflozin 100 mg og placebo på bakgrunn av standardbehandling mot DKD, inkludert angiotensinkonverterende enzymhemmer (ACEi) eller angiotensinreseptorblokker (ARB). Kanagliflozin 300 mg ble ikke undersøkt i denne studien.

I CREDENCE ble forsøkspersoner tilfeldig tildelt 1:1 til kanagliflozin 100 mg eller placebo, gruppert etter screening eGFR 30 til <45, 45 til <60, 60 til <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Behandling med kanagliflozin 100 mg fortsatte for pasienter inntil oppstart dialyse eller i tilfelle av nyretransplantasjon.

Totalt 4397 forsøkspersoner ble behandlet i gjennomsnittlig 115 uker. Gjennomsnittsalderen var 63 år og 66 % var menn.

Gjennomsnittlig baseline HbA<sub>1c</sub> var 8,3 % og baseline median urin-albumin/-kreatinin var 927 mg/g. De mest brukte antihyperglykemiske midlene (AHA) ved baseline var insulin (65,5 %), biguanid (57,8 %), og sulfonyleurea (28,8 %). Nesten alle forsøkspersoner (99,9 %) brukte ACEi eller ARB ved randomisering. Omtrent 92 % av forsøkspersonene fikk kardiovaskulær behandling (utenom ACEi/ARB-er) ved baseline, hvorav omtrent 60 % brukte et antitrombotisk middel (inkludert acetylsalisylsyre) og 69 % på statiner.

Gjennomsnittlig baseline eGFR var 56,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og omtrent 60 % av populasjonen hadde en baseline eGFR på < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Andelen av forsøkspersoner med kjent kardiovaskulær sykdom var 50,4 %; 14,8 % hadde tidligere hjertesvikt.

Primært sammensatt endepunkt i CREDENCE-studien var tiden til første forekomst av terminal nyresykdom (definert som en eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, start av kronisk dialyse eller nyretransplantasjon), dobling av serumkreatinin, og renal eller kardiovaskulær død.

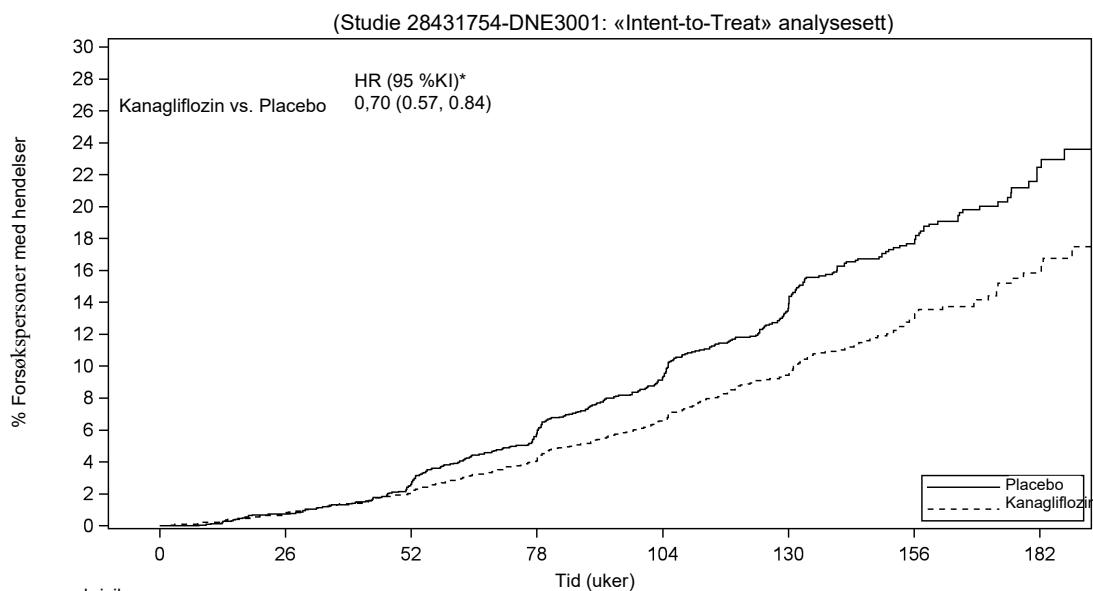
Kanagliflozin 100 mg reduserte risikoen betydelig for første forekomsten av det primære sammensatte endepunktet terminal nyresykdom, dobling av serumkreatinin, og renal eller kardiovaskulær død [p < 0,0001; HR: 0,70; 95 % CI: 0,57, 0,84] (se figur 4). Behandlingseffekten var samsvarende på tvers av alle undergruppene, inkludert alle tre eGFR-gruppene og forsøkspersoner med eller uten kjent kardiovaskulær sykdom.



Basert på Kaplan-Meier-plot for første forekomst av det primære sammensatte endepunktet som vist nedenfor, ble behandlingseffekten åpenbar fra uke 52 med kanagliflozin 100 mg og ble opprettholdt gjennom resten av studien. (se figur 3).

Kanagliflozin 100 mg reduserte betydelig risikoen for kardiovaskulære sekundære endepunkter, som vist i figur 4.

**Figur 3: CREDENCE: Tid til første forekomst av det primære sammensatte endepunktet**



Forsøkspersoner med risiko

	0	26	52	78	104	130	156	182
Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Kanagliflozin	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

\* 95 % RCI (Repeated Confidence Interval) for det primære endepunktet med family-wise type I feilrate kontrollert ved et 2-sidet signifikansnivå på 0,05.

**Figur 4: Behandlingseffekt på det primære sammensatte endepunktet og dets komponenter, og sekundære endepunkter**

Endepunkt	Placebo		Kanagliflozin		Hasard ratio (95 % KI)	p-verdi
	n/N (%)	Hendelsesrate per 100 pasientår	n/N (%)	Hendelsesrate per 100 pasientår		
Primært sammensatt 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
Dobling av serum kreatinin	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07	0,60 (0,48, 0,76)	< 0,0001
Renal død	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03	-	-
Kardiovaskulær død†	140/2199 (6,4)	2,44	11/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Sammensetning av kardiovaskulær død /HHF	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15	0,69 (0,57, 0,83)	0,0001
Kardiovaskulær død, ikke-fatal MI, og ikke-fatalt slag	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
Sammensetning av dobling av serum kreatinin, ESKD, og renal død	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70	0,66 (0,53, 0,81)	< 0,0001
Kardiovaskulær død†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61, 1,00)	NS
Mortalitet uavhengig av årsak	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90	0,83 (0,68, 1,02)	NS
Sammensetning av kardiovaskulær død, ikke-fatal MI, ikke-fatalt slag, HHF, og sykehusopphold for ustabil angina	361/2199 (16,4)	6,69	273/2202 (12,4)	4,94	0,74 (0,63, 0,86)	NS

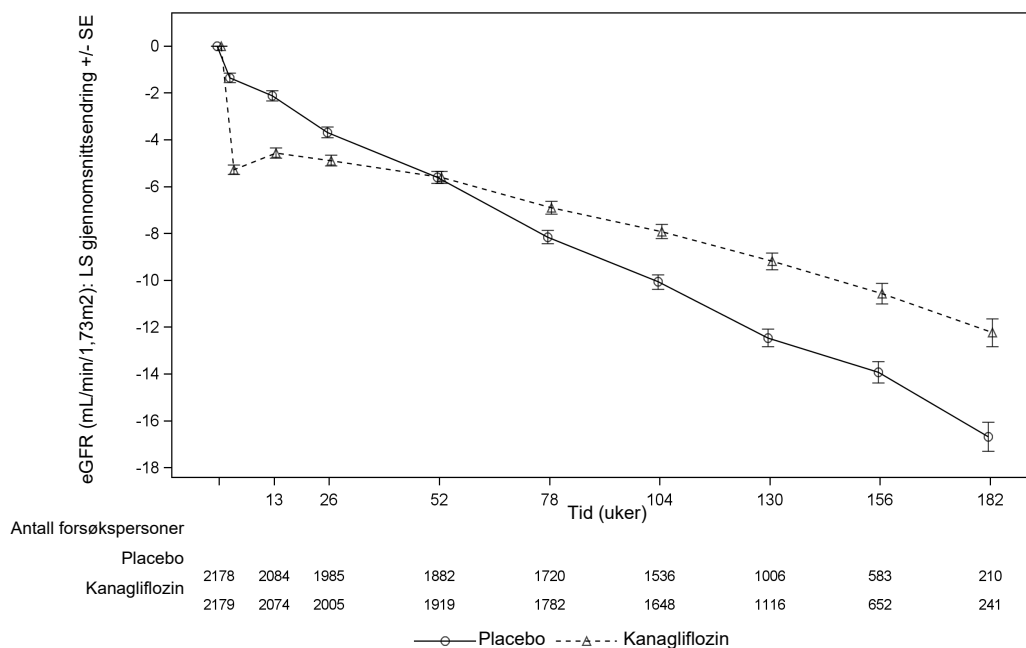
0,25 0,50 1,00 2,00 4,00

Favoriserer Favoriserer  
Kanagliflozin Placebo

CI, konfidensintervall; ESKD, terminal nyresykdom; NS, ikke signifikant; HHF, sykehusinnleggelse for hjertesvikt; MI, myocardinarkt.  
 \*95 % RCI (Repeated Confidence Interval) for det primære endepunkt med family-wise type I feilrate kontrollert ved et 2-sidet signifikansnivå på 0,05.  
 †Testing av de primære og sekundære effektresultatene ble gjennomført med et 2-sidet alfanivå på henholdsvis 0,022 og 0,38.  
 ‡Kardiovaskulær død vises både som en komponent av det primære sammensatte endepunktet og et sekundært endepunkt som gjennomgikk formell hypotesetesting.

Som vist i figur 5, eGFR i placebo-behandlede pasienter viste en progressiv, linjemessig nedgang over tid; til motsetning viste kanagliflozingruppen en akutt nedgang i uke 3, etterfulgt av en redusert nedgang over tid; etter uke 52, var LS gjennomsnittlig reduksjon i eGFR mindre hos kanagliflozingruppen enn placebogruppen, og behandlingseffekten ble opprettholdt til behandlingsslutt.

**Figur 5: Gjennomsnittsendring i LS i eGFR fra baseline over tid (på-behandling analysesett)**



I CREDENCE var hendelsesraten for nyrerelaterte bivirkninger lavere i kanagliflozin 100 mg-gruppen sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 5,71 og 7,91 per 100 pasientår i kanagliflozin 100 mg og placebo).

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med kanagliflozin i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved type 2 diabetes (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Farmakokinetikken til kanagliflozin er i hovedsak lik hos friske forsøkspersoner og pasienter med type 2 diabetes. Etter orale enkeltdoser på 100 mg og 300 mg gitt til friske forsøkspersoner ble kanagliflozin absorbert raskt, med maksimal plasmakonsentrasjon (median  $T_{max}$ ) 1 time til 2 timer etter dosering. Plasma  $C_{max}$  og AUC for kanagliflozin økte doseproporsjonalt fra 50 mg til 300 mg. Tilsynelatende terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) (uttrykt som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik) var henholdsvis  $10,6 \pm 2,13$  timer og  $13,1 \pm 3,28$  timer for 100 mg og 300 mg dose. Steady-state ble nådd etter 4 dager til 5 dager ved dosering én gang daglig med kanagliflozin 100 mg til 300 mg. Kanagliflozin har ikke tidsavhengig farmakokinetikk, og akkumuleres i plasma inntil 36 % etter gjentatte doser på 100 mg og 300 mg.

## Absorpsjon

Gjennomsnittlig absolutt oral biotilgjengelighet av kanagliflozin er ca. 65 %. Samtidig inntak av et fettriakt måltid og kanagliflozin påvirket ikke farmakokinetikken til kanagliflozin, og derfor kan Invokana tas med eller uten mat. På grunn av potensialet til å redusere postprandial plasmaglukosebelastning som følge av forsinket intestinal glukoseabsorpsjon, anbefales det imidlertid at Invokana tas før dagens første måltid (se pkt. 4.2 og 5.1).

## Distribusjon

Kanagliflozins gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved steady-state etter én intravenøs infusjon hos friske forsøkspersoner var 83,5 liter, noe som indikerer omfattende vevsdistribusjon. Kanagliflozin har høy plasmaproteinbinding (99 %), hovedsakelig til albumin. Proteinbindingen er uavhengig av kanagliflozins plasmakonsentrasjon. Proteinbindingen er ikke vesentlig endret hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

## Biotransformasjon

*O*-glukuronidering er den viktigste metabolske eliminasjonsveien for kanagliflozin, som hovedsakelig glukuronideres av UGT1A9 og UGT2B4 til to inaktive *O*-glukuronidmetabolitter. CYP3A4-medierte (oksidative) metabolisme av kanagliflozin er minimal (ca. 7 %) hos mennesker.

I *in vitro*-studier hemmet ikke kanagliflozin cytokrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, eller CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, og det induerte ikke CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 ved nivåer over terapeutisk konsentrasjon. Det ble ikke observert noen klinisk relevant effekt på CYP3A4 *in vivo* (se pkt. 4.5).

## Eliminasjon

Etter en oral enkeltdose av [<sup>14</sup>C]kanagliflozin gitt til friske forsøkspersoner ble 41,5 %, 7,0 % og 3,2 % av gitt radioaktiv dose gjenfunnet i fæces som henholdsvis kanagliflozin, en hydroksylert metabolitt og en *O*-glukuronidmetabolitt. Enterohepatisk sirkulasjon av kanagliflozin var ubetydelig.

Omtrent 33 % av gitt radioaktiv dose ble utskilt i urin, hovedsakelig som *O*-glukuronidmetabolitter (30,5 %). Mindre enn 1 % av dosen ble utskilt som uendret kanagliflozin i urin. Nyreclearance av kanagliflozin 100 mg og 300 mg doser varierte fra 1,30 ml/minutt til 1,55 ml/minutt.

Kanagliflozin er en substans med lav clearance, med en gjennomsnittlig systemisk clearance på ca. 192 ml/minutt hos friske forsøkspersoner etter intravenøs administrasjon.

## Spesielle populasjoner

### *Nedsatt nyrefunksjon*

I en åpen enkeltdose-studie ble farmakokinetikken til kanagliflozin 200 mg undersøkt hos forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (klassifisert ved hjelp av CrCl basert på Cockcroft-Gault-formelen) sammenlignet med friske forsøkspersoner. Studien inkluderte 8 forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (CrCl  $\geq$  80 ml/minutt), 8 forsøkspersoner med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl 50 ml/minutt til  $<$  80 ml/minutt), 8 forsøkspersoner med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30 ml/minutt til  $<$  50 ml/minutt), 8 forsøkspersoner med sterkt nedsatt nyrefunksjon (CrCl  $<$  30 ml/minutt) og 8 forsøkspersoner med terminal nyresykdom i hemodialyse.

$C_{max}$  for kanagliflozin var moderat økt med 13 %, 29 % og 29 % hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon, men ikke hos forsøkspersoner i hemodialyse. Sammenlignet med friske forsøkspersoner var plasma AUC for kanagliflozin økt med ca. 17 %, 63 % og 50 % hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon, men lik hos forsøkspersoner med terminal nyresykdom og friske forsøkspersoner.

Kanagliflozin fjernes i ubetydelig grad ved hemodialyse.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

I forhold til forsøkspersoner med normal leverfunksjonen var geometrisk gjennomsnittsforshold for  $C_{max}$  og  $AUC_{\infty}$  for kanagliflozin henholdsvis 107 % og 110 % hos forsøkspersoner med Child-Pugh klasse A (lett nedsatt leverfunksjon) og henholdsvis 96 % og 111 % hos forsøkspersoner med Child-Pugh klasse B (moderat) nedsatt leverfunksjon etter en enkeltdose på 300 mg kanagliflozin.

Disse forskjellene anses ikke å være klinisk signifikante. Det foreligger ingen klinisk erfaring hos pasienter med Child-Pugh klasse C (sterkt nedsatt leverfunksjon).

#### *Eldre ( $\geq 65$ år)*

Alder hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til kanagliflozin basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

#### *Pediatrik populasjon*

En pediatrik fase 1-studie undersøkte farmakokinetikken og farmakodynamikken til kanagliflozin hos barn og ungdom  $\geq 10$  til  $< 18$  år med type 2 diabetes mellitus. Observert farmakokinetisk og farmakodynamisk respons var sammenfallende med det som er funnet hos voksne forsøkspersoner.

#### *Andre spesielle populasjoner*

##### **Farmakogenetikk**

Både UGT1A9 og UGT2B4 er utsatt for genetisk polymorfisme. I en samleanalyse av kliniske data, ble det observert økning i kanagliflozins AUC på 26 % hos UGT1A9\*1/\*3-bærere og 18 % hos UGT2B4\*2/\*2-bærere. Denne økningen i kanagliflozineksponeringen forventes ikke å være klinisk relevant. Effekten av å være homozygot (UGT1A9\*3/\*3, frekvens  $< 0,1$  %) er sannsynligvis mer uttalt, men er ikke undersøkt.

Kjønn, rase/etnisitet eller kroppsmasseindeks hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til kanagliflozin basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

Kanagliflozin viste ingen påvirkning av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter ved eksponering inntil 19 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

I en studie av embryo/fosterutvikling hos rotter ble det observert forsinket bendannelse i metatarsalben ved systemisk eksponering som var 73 ganger og 19 ganger høyere enn klinisk eksponering ved 100 mg og 300 mg dose. Det er ukjent om forsinket bendannelse kan tilskrives den observerte effekten av kanagliflozin på kalsiumhomeostase hos voksne rotter. Forsinket bendannelse ble også observert med kombinasjonen kanagliflozin og metformin, og dette var mer uttalt enn med metformin alene ved kanagliflozineksponering henholdsvis 43 ganger og 12 ganger høyere enn klinisk eksponering ved 100 mg og 300 mg dose.

I en studie av pre- og postnatal utvikling medførte kanagliflozin gitt til hunnrotter fra drektighetsdag 6 til diegivingsdag 20 redusert kroppsvekt hos hann- og hunnavkom ved maternaltoksiske doser  $> 30$  mg/kg/døgn (eksponering  $\geq 5,9$  ganger human eksponering for kanagliflozin ved MRHD). Maternaltoksisitet var begrenset til redusert kroppsvektøkning.

En studie med juvenile rotter som fikk kanagliflozin postnalt fra dag 1 til dag 90 viste ikke økt følsomhet sammenlignet med effekter observert hos voksne rotter. Det ble imidlertid registrert nyrebekkenutvidelse ved et nivå uten observerte effekter (NOEL) ved eksponering henholdsvis

2,4 ganger og 0,6 ganger klinisk eksponering ved 100 mg og 300 mg dose, som ikke ble fullstendig reversert i løpet av den ca. 1 måned lange restitueringsperioden. Vedvarende nyrefunn hos juvenile rotter kan sannsynligvis tilskrives redusert evne hos rottenyrer i utvikling til å håndtere økt urinvolum forårsaket av kanagliflozin, da funksjonell modning av rottenyrer pågår til 6 ukers alder.

Kanagliflozin økte ikke forekomsten av svulster hos hann- og hunnmus i en 2-årig studie med doser på 10, 30 og 100 mg/kg. Den høyeste dosen på 100 mg/kg var inntil 14 ganger den kliniske dosen på 300 mg basert på AUC-eksponering. Kanagliflozin økte forekomsten av testikulære Leydigcellesvulster hos hannrotter ved alle undersøkte doser (10, 30 og 100 mg/kg). Den laveste dosen på 10 mg/kg er ca. 1,5 ganger den kliniske dosen på 300 mg basert på AUC-eksponering. De høyere dosene av kanagliflozin (100 mg/kg) hos hann- og hunnrotter økte forekomsten av feokromocytom og nyretubulisvulster. Basert på AUC-eksponering er NOEL på 30 mg/kg/døgn for feokromocytom og nyretubulisvulster ca. 4,5 ganger eksponeringen ved en klinisk døgndose på 300 mg. Basert på prekliniske og kliniske mekanismestudier anses Leydigcellesvulster, nyretubulisvulster og feokromocytom å være rottespesifikke. Kanagliflozininduserte nyretubulisvulster og feokromocytom hos rotter synes å skyldes karbohydratmalabsorpsjon som følge av kanagliflozins hemmende effekt på intestinal SGLT1 i rottetarm. Kliniske mekanismestudier har ikke vist karbohydratmalabsorpsjon hos mennesker ved kanagliflozindoser opp til 2 ganger maksimal anbefalt klinisk dose. Leydigcellesvulstene er forbundet med en økning i luteiniserende hormon (LH), som er en kjent mekanisme for dannelse av Leydigcellesvulster hos rotter. I en 12-ukers klinisk studie økte ikke ustimulert LH hos mannlige pasienter behandlet med kanagliflozin.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Laktose  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroksypropylcellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

##### Invokana 100 mg tabletter, filmdrasjerte

Polyvinylalkohol  
Titandioksid (E171)  
Makrogol 3350  
Talkum  
Jernoksid gult (E172)

##### Invokana 300 mg tabletter, filmdrasjerte

Polyvinylalkohol  
Titandioksid (E171)  
Makrogol 3350  
Talkum

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Polyvinylklorid/aluminium (PVC/Alu) perforert endose-blisterpakning.  
Pakningsstørrelser med 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

### Inвокana 100 mg tabletter, filmdrasjerte

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

### Inвокana 300 mg tabletter, filmdrasjerte

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. november 2013  
Dato for siste fornyelse: 26. juli 2018

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER  
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Invokana 100 mg tabletter, filmdrasjerte  
Invokana 300 mg tabletter, filmdrasjerte  
kanagliflozin

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 100 mg kanagliflozin.  
Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 300 mg kanagliflozin.

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Laktose.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjerte.  
10 x 1 tabletter, filmdrasjerte  
30 x 1 tabletter, filmdrasjerte  
90 x 1 tabletter, filmdrasjerte  
100 x 1 tabletter, filmdrasjerte

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

### 8. UTLØPSDATO

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Invokana 100 mg tabletter  
Invokana 300 mg tabletter  
kanagliflozin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Invokana 100 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**Invokana 300 mg tabletter, filmdrasjerte**  
kanagliflozin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Invokana er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Invokana
3. Hvordan du bruker Invokana
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Invokana
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Invokana er og hva det brukes mot**

Invokana inneholder virkestoffet kanagliflozin som tilhører en legemiddelgruppe som kalles "orale glukosesenkende legemidler".

Invokana brukes:

- til å behandle voksne med type 2 diabetes.

Dette legemidlet virker ved å øke mengden av sukker som fjernes fra kroppen i urinen. Dette reduserer mengden av sukker i blodet og kan bidra til å forebygge hjertesykdom hos pasienter med type 2 diabetes mellitus. Det hjelper også til å bremse en forverring av nyrefunksjonen hos pasienter med type 2 diabetes mellitus ved en mekanisme utover blodsukkersenkning.

Invokana kan brukes alene eller sammen med andre legemidler du eventuelt bruker til å behandle type 2 diabetes (som metformin, insulin, en DPP4-hemmer [som sitagliptin, saksagliptin eller linagliptin], sulfonyleurea [som glimepirid eller glipizid] eller pioglitazon), som senker blodsukkernivået. Det er mulig at du allerede tar ett eller flere av disse for å behandle type 2 diabetes.

Det er også viktig å fortsette å følge legens eller sykepleierens råd om kosthold og fysisk aktivitet.

### **Hva er type 2 diabetes?**

Type 2 diabetes er en tilstand hvor kroppen ikke produserer nok insulin og insulinet kroppen produserer, ikke fungerer så godt som det skal. Kroppen kan også produsere for mye sukker. Når dette skjer, blir det opphopning av sukker (glukose) i blodet. Dette kan medføre alvorlige helsetilstander, som hjertesykdom, nyresykdom, blindhet og amputasjon.

### **2. Hva du må vite før du bruker Invokana**

**Bruk ikke Invokana:**

- dersom du er allergisk overfor kanagliflozin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

## Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Invokana, og under behandling:

- om hva du kan gjøre for å forebygge dehydrering (uttørring) (se avsnitt 4 for tegn på dehydrering)
- dersom du har type 1 diabetes siden Invokana ikke bør brukes til å behandle denne tilstanden
- dersom du opplever raskt vekttap, kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue), søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din, må du snakke med lege eller oppsøke nærmeste sykehus umiddelbart. Disse symptomene kan være tegn på diabetisk ketoacidose, en sjelden men alvorlig, noen ganger livstruende tilstand du kan få ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet ditt, noe som påvises i tester. Risikoen for å få diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholinntak, dehydrering, brå reduksjon i insulin dosen eller økt insulinbehov på grunn av større operasjoner eller alvorlig sykdom
- dersom du har diabetisk ketoacidose (en følgesykdom ved diabetes med høyt blodsukker, raskt vekttap, kvalme eller oppkast). Invokana bør ikke brukes til å behandle denne tilstanden
- dersom du har alvorlige nyreproblemer eller går til dialyse
- dersom du har alvorlige leverproblemer
- dersom du noen gang har hatt alvorlig hjertesykdom eller slag
- dersom du bruker legemidler til å senke blodtrykket (antihypertensiva) eller noen gang har hatt lavt blodtrykk (hypotensjon). Mer informasjon gis nedenfor under "Andre legemidler og Invokana".
- dersom du har hatt amputasjon i føttene
- det er viktig å sjekke føttene regelmessig og følge eventuelle andre råd vedrørende fotpleie og tilstrekkelig væskeinntak som du får av helsepersonell. Du skal informere legen umiddelbart dersom du merker sår eller misfarging, eller dersom du opplever ømhet eller smerter i føttene. Noen studier tyder på at bruk av kanagliflozin kan ha bidratt til risiko for amputasjoner i føttene (hovedsakelig amputasjoner av tær og mellomfot).
- kontakt lege umiddelbart dersom du får en kombinasjon av symptomer på smerte, ømhet, rødhet, eller hevelse i underlivet eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen, sammen med feber eller generell sykdomsfølelse. Disse symptomene kan være et tegn på en veldig sjelden, men alvorlig eller til og med livstruende infeksjon som kalles nekrotiserende fasciitt i perineum eller Fourniers gangren som ødelegger vevet under huden og må behandles umiddelbart.
- dersom du har tegn på soppinfeksjon i underlivet, slik som irritasjon, kløe, uvanlig utflod eller lukt.
- dersom du har en alvorlig infeksjon i nyrene eller urinveiene med feber. Det kan hende legen ber deg slutte med Invokana til du blir bedre.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker).

## Nyrefunksjon

Nyrene dine vil bli sjekket ved en blodprøve før du begynner med og mens du bruker dette legemidlet.

## Uringlukose

På grunn av dette legemidlets virkemåte vil urinen teste positivt for sukker (glukose) mens du bruker dette legemidlet.

## Barn og ungdom

Invokana er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

## Andre legemidler og Invokana

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette fordi dette legemidlet kan påvirke visse andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke dette legemidlets virkemåte.



Informer særlig legen dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- andre antidiabetika - insulin eller sulfonylurea (som glimepirid eller glipizid) – legen kan ønske å redusere dosen for å unngå at blodsukkernivået blir for lavt (hypoglykemi)
- legemidler som brukes til å senke blodtrykket (antihypertensiva), inkludert diuretika (legemidler som brukes til å fjerne væskeoverskudd i kroppen, også kjent som vann drivende legemidler) da dette legemidlet også kan senke blodtrykket ved å fjerne væskeoverskudd i kroppen. Mulige tegn på for stort væsketap fra kroppen er listet opp i avsnitt 4.
- johannesurt (et naturlegemiddel til behandling av depresjon)
- karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital (legemidler til kontroll av krampeanfall)
- efavirenz eller ritonavir (legemidler som brukes til å behandle HIV-infeksjon)
- rifampicin (et antibiotikum som brukes til å behandle tuberkulose)
- kolestyramin (et legemiddel som brukes til å redusere kolesterolnivået i blodet). Se avsnitt 3, "Hvordan du bruker Invokana".
- digoksin eller digitoksin (legemidler som brukes ved visse hjerteproblemer). Det kan være nødvendig å sjekke nivået av digoksin eller digitoksin i blodet dersom det tas sammen med Invokana.
- dabigatran (blodfortynnende legemiddel som reduserer risikoen for blodpropp).

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar eller fortsetter å ta dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Invokana skal ikke brukes under graviditet. Snakk med legen om beste måte å slutte med Invokana og kontrollere blodsukkeret ditt på umiddelbart dersom du får vite at du er gravid.

Du skal ikke ta dette legemidlet dersom du ammer. Snakk med legen om når du skal slutte å ta dette legemidlet eller slutte å amme.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Invokana har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre, sykle og bruke verktøy eller maskiner. Det er imidlertid rapportert svimmelhet og ørhet, som kan påvirke din evne til å kjøre, sykle og bruke verktøy eller maskiner.

Bruk av Invokana sammen med andre legemidler mot diabetes som kalles sulfonylurea (som glimepirid eller glipizid) eller insulin kan øke risikoen for lavt blodsukker (hypoglykemi). Tegn omfatter tåkesyn, prikking i leppene, skjelving, svetting, blekhet, humørendring, angst eller forvirring. Dette kan påvirke din evne til å kjøre, sykle og bruke verktøy eller maskiner. Informer lege så snart som mulig dersom du får noen av tegnene på lavt blodsukker.

### **Invokana inneholder laktose**

Dersom legen har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du snakke med legen før du tar dette legemidlet.

### **Invokana inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Invokana**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvor mye du skal ta**

- Startdosen av Invokana er én 100 mg tablett daglig. Legen bestemmer om dosen din skal økes til 300 mg.

- Legen kan begrense dosen til 100 mg dersom du har et nyreproblem.
- Legen foreskriver den styrken som passer for deg.

#### **Hvordan du bruker dette legemidlet**

- Svelg tablettene hel med vann.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat. Det er best å ta tablettene før dagens første måltid.
- Forsøk å ta den til samme tid hver dag. Dette vil hjelpe deg å huske å ta den.
- Dersom legen har foreskrevet kanagliflozin sammen med et gallesyrebindende legemiddel som kolestyramin (kolesterolsenkende legemiddel), skal du ta kanagliflozin minst 1 time før eller 4 timer til 6 timer etter det gallesyrebindende legemidlet.

Legen kan foreskrive Invokana sammen med et annet glukosesenkende legemiddel. Husk å ta alle legemidler som anvist av legen for å oppnå best resultat for din helse.

#### **Kosthold og fysisk aktivitet**

For å kontrollere din diabetes, må du fortsette å følge legens, apotekets eller sykepleierens råd om kosthold og fysisk aktivitet. Dersom du står på et diabeteskosthold med vektkontroll, er det spesielt viktig at du fortsetter å følge dette mens du tar dette legemidlet.

#### **Dersom du tar for mye av Invokana**

Kontakt lege eller oppsøk nærmeste sykehus umiddelbart dersom du tar for mye av dette legemidlet.

#### **Dersom du har glemt å ta Invokana**

- Dersom du har glemt å ta en dose, skal du ta den så snart du husker det. Dersom det snart er tid for neste dose, skal du imidlertid droppe den glemte dosen.
- Du skal ikke ta dobbel dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

#### **Dersom du avbryter behandling med Invokana**

Blodsukkernivået kan øke dersom du avbryter behandlingen med dette legemidlet. Ikke avbryt behandling med dette legemidlet uten å snakke med legen først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Slutt å ta Invokana og snakk med lege eller oppsøk nærmeste sykehus umiddelbart dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger:**

#### **Alvorlig allergisk reaksjon (sjelden, kan ramme inntil 1 av 1000 personer)**

Mulige tegn på alvorlig allergisk reaksjon kan omfatte:

- hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg som kan medføre puste- eller svelgevansker.

#### **Diabetisk ketoacidose (sjelden, kan ramme inntil 1 av 1000 personer)**

Dette er tegn på diabetisk ketoacidose (se også avsnitt 2):

- forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet
- raskt vekttap
- kvalme eller oppkast
- magesmerter
- overdreven tørste
- rask og dyp pust
- forvirring
- uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue)

- søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten.

Dette kan oppstå uavhengig av blodsukkernivået. Diabetisk ketoacidose kan oppstå oftere ettersom nyrefunksjonen blir verre. Legen kan bestemme seg for å midlertidig eller permanent stoppe behandlingen din med Invokana.

#### **Dehydrering (mindre vanlig, kan ramme inntil 1 av 100 personer)**

- tap av for mye væske fra kroppen (dehydrering). Dette forekommer oftere hos eldre personer (75 år eller eldre), personer med nyreproblemer og personer som bruker vanndrivende tabletter (diuretika).

Mulige tegn på dehydrering er:

- ørhet eller svimmelhet
- besvimelse, svimmelhet eller følelse av å besvime når du reiser deg opp
- svært tørr eller klebrig munn, kraftig tørste
- uttalt svakhet eller tretthet
- liten eller ingen vannlating
- raske hjerteslag.

#### **Informér lege så snart som mulig dersom du får noen av følgende bivirkninger:**

##### **Hypoglykemi (svært vanlig, kan ramme flere enn 1 av 10 personer)**

- lavt blodsukkernivå (hypoglykemi) når du tar dette legemidlet sammen med insulin eller sulfonylurea (som glimepirid eller glipizid).

Mulige tegn på lavt blodsukker er:

- tåkesyn
- prikking i leppene
- skjelving, svetting, blekhet
- humørendring, angst eller forvirring.

Legen forteller deg hvordan du skal behandle lavt blodsukkernivå og hva du skal gjøre dersom du får noen av tegnene ovenfor.

##### **Urinveisinfeksjoner (vanlige, kan ramme inntil 1 av 10 personer)**

- Dette er tegn på en alvorlig infeksjon i urinveiene, f.eks.:
  - feber og/eller frysninger
  - svie ved vannlating (urinering)
  - smerte i ryggen eller i siden.

Selv om det er mindre vanlig, må du si fra til legen øyeblikkelig hvis du oppdager blod i urinen.

#### **Andre bivirkninger:**

##### **Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)**

- gjærsoppinfeksjon i skjeden.

##### **Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer)**

- utslett eller rødhet på penis eller forhud (gjærsoppinfeksjon)
- endret vannlatingsmønster (inkludert vannlating hyppigere eller i større mengder, påtrengende vannlatingsbehov, vannlatingsbehov om natten)
- forstoppelse
- tørste
- kvalme
- blodprøver som kan vise endringer i nivået av fettstoffer i blodet (kolesterol) og økning i mengden av røde blodceller i blodet (hematokrit).

### **Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer)**

- utslett eller rød hud – dette kan være kløende og omfatte utstående klumper, væsning eller blemmer
- elveblest
- blodprøver kan vise endringer forbundet med nyrefunksjon (økt kreatinin eller urea) eller økt kalium
- blodprøver kan vise økt nivå av fosfat i blodet
- benbrudd
- nyresvikt (hovedsakelig som følge av for stort væsketap fra kroppen)
- amputasjoner i føttene (hovedsakelig av tær), spesielt hvis du har høy risiko for hjertesykdom
- fimose – vansker med å trekke tilbake forhuden rundt tuppen av penis
- hudreaksjoner etter soleksponering.

### **Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**

- nekrotiserende fasciitt av perineum eller Fourniers gangren. Dette er en alvorlig infeksjon i bløtvevet i kjønnsorganene, eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Invokana**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter EXP/Utl.dato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke Invokana dersom pakningen er skadet eller viser tegn på manipulering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Invokana**

- Virkestoff er kanagliflozin.
  - Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 100 mg eller 300 mg kanagliflozin.
- Andre innholdsstoffer er:
  - tablettkjerne: laktose (se avsnitt 2 “Invokana inneholder laktose”), mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.
  - filmdrasjering: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol 3350 og talkum. 100 mg tablett inneholder også jernoksid gult (E172).

### **Hvordan Invokana ser ut og innholdet i pakningen**

- Invokana 100 mg filmdrasjerte tablett er gule, kapselformede, 11 mm lange, med “CFZ” på den ene siden og “100” på den andre siden.

- Invokana 300 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, kapselformede, 17 mm lange, med "CFZ" på den ene siden og "300" på den andre siden.

Invokana er tilgjengelig i PVC/aluminium perforert endoseblister. Pakningsstørrelsene er esker med 10x1, 30x1, 90x1 eller 100x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

#### **Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **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 М.Б.Х.  
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 GesmbH. Austria - organizační složka ČR  
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  
mundipharma@mundipharma.dk

#### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955-955  
[jancil@its.jnj.com](mailto:jancil@its.jnj.com)

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
[ee@its.jnj.com](mailto:ee@its.jnj.com)

#### **Norge**

Mundipharma AS  
Tlf: +47 67 51 89 00

**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

**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  
info@mundipharma.fi

**Sverige**

Mundipharma AB  
Tel: +46 31 773 75 30  
info@mundipharma.se

**United Kingdom**

Napp Pharmaceuticals Limited,  
Tel: +44 1223 424444

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

#### **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

### **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for kanagliflozin, kanagliflozin/metformin har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på tilgjengelige data fra tilfeller av urinveisinfeksjoner (UVI) etter markedsføring, som rapporterte avbrudd av kanagliflozin-behandling i et flertall av tilfellene, mener PRAC at informasjon om disse bivirkningene, som allerede er inkludert i produktinformasjonen for produkter som inneholder kanagliflozin, kanagliflozin/metformin, skal endres til å omfatte informasjon om behandlingsavbrudd.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

### **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for kanagliflozin, kanagliflozin/metformin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder kanagliflozin, kanagliflozin/metformin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).