

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Invokana 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 100 mg canagliflozin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

En tablet indeholder 39,2 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Invokana er indiceret til voksne: 18 år og ældre med type 2-diabetes mellitus til forbedring af glykæmisk kontrol som:

Monoterapi

Til patienter, som ikke bør behandles med metformin på grund af intolerans eller kontraindikationer, når der ikke opnås tilstrækkelig glykæmisk kontrol alene med kostomlægning og motion.

Tillægsbehandling

Tillægsbehandling med andre glucosesænkende lægemidler inklusive insulin, når disse kombineret med diæt og motion ikke er i stand til at kontrollere blodsukkeret (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 vedrørende de foreliggende data om forskellige tillægsbehandlinger).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede initialdosis af canagliflozin er 100 mg en gang dagligt. Hos patienter, der tåler canagliflozin 100 mg, og som har $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² eller $CrCl \geq 60$ ml/min og derfor har behov for skærpet glykæmisk kontrol, kan dosis øges til 300 mg en gang dagligt oralt (se nedenfor samt pkt. 4.4).

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

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

Eldre (i alderen ≥ 65 år)

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med eGFR 60 ml/min/1,73 m² til < 90 ml/min/1,73 m² eller CrCl 60 ml/min til < 90 ml/min.

Canagliflozin bør ikke initieres hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min. Hos patienter, der tåler canagliflozin, men hos hvem eGFR falder vedholdende til under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl til under 60 ml/min, bør doseringen af canagliflozin justeres til eller opretholdes på 100 mg en gang dagligt. Canagliflozin bør seponeres ved vedvarende eGFR under 45 ml/min/1,73 m² eller vedvarende CrCl under 45 ml/min (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Canagliflozin bør heller ikke anvendes til patienter med nyresygdom i terminalstadiet (ESRD) eller til patienter i dialyse, da det ikke forventes at virke hos disse populationer (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

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

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Til oral anvendelse.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Invokana er ikke undersøgt hos patienter med type 1-diabetes og kan derfor ikke anbefales til denne patientgruppe.

Invokana bør ikke anvendes til behandling af diabetisk ketoacidose, da det ikke ville opnå virkning under disse omstændigheder.

Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion

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

Hos patienter med $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ eller $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ blev der rapporteret en større incidens af bivirkninger associeret med volumendepletering (f.eks. postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension), især med en dosis på 300 mg. Desuden blev der hos sådanne patienter rapporteret flere hændelser i form af forhøjet kalium og større stigninger i serumkreatinin og P-carbamid (se pkt. 4.8).

Doseringen af canagliflozin bør derfor begrænses til 100 mg en gang dagligt hos patienter med $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ eller $CrCl < 60 \text{ ml/min}$, og canagliflozin bør ikke anvendes til patienter med $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 45 \text{ ml/min}$ (se pkt. 4.2). Canagliflozin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion nyresygdom ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 30 \text{ ml/min}$) eller nyresygdom i terminalstadiet.

Det anbefales at monitorere nyrefunktionen som følger:

- Før initiering af behandling med canagliflozin og derefter mindst én gang om året (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)
- Før initiering af behandling med samtidige lægemidler, der kan nedsætte nyrefunktionen, og periodisk derefter
- Ved nyrestatus der nærmer sig moderat nedsat nyrefunktion, mindst 2-4 gange om året. Hvis nyrefunktionen falder til $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 45 \text{ ml/min}$, bør behandlingen med canagliflozin seponeres.

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

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

Forsigtighed tilrådes hos patienter, hos hvem et blodtryksfald udløst af canagliflozin kunne være risikabelt, herunder patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, patienter med $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, patienter i behandling med antihypertensiva eller med hypotension i anamnesen, patienter der får diuretika eller ældre patienter (i alderen ≥ 65 år) (se pkt.4.2 og 4.8).

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

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

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

Diabetisk ketoacidose

I kliniske forsøg og efter markedsføring er der rapporteret om sjældne og undertiden livstruende tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA) hos patienter i behandling med SGLT2-hæmmere, herunder canagliflozin. I en række af disse tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet

blodglucose, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det vides ikke, om højere doser af canagliflozin vil øge risikoen for DKA.

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

Canagliflozin skal straks seponeres hos patienter med formodet eller verificeret DKA.

Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som hospitalsindlægges for at få foretaget større operationer eller i forbindelse med akut alvorlig sygdom. I begge tilfælde kan behandlingen med canagliflozin genoptages, når patientens tilstand er stabil.

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

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

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

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

Forhøjet hæmatokrit

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

Ældre (i alderen \geq 65 år)

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

Genitale svampeinfektioner

I kliniske studier blev der i overensstemmelse med mekanismen bag hæmning af natriumglucose-co-transportør 2 (SGLT2), der øger glucoseudskillelse i urinen, rapporteret om vulvovaginal candidiasis hos kvinder og balanitis eller balanopostitis hos mænd (se pkt. 4.8). Der sås en øget sandsynlighed for, at mandlige og kvindelige patienter med genitale svampeinfektioner i anamnesen fik infektioner. Balanitis og balanopostitis optrådte primært hos mandlige patienter, der ikke var omskåret. Der sås sjældne tilfælde af phimosis, og somme tider blev der udført omskæring. De fleste svampeinfektioner i kønsorganerne blev behandlet udvortes med antimykotika, enten efter ordination af en læge eller som egenbehandling under den fortsatte behandling med Invokana.

Hjertesvigt

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

Laboratorieundersøgelser af urin

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

Lactoseintolerans

Tabletterne indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactose-malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

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

Insulin og β -cellestimulerende midler

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

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på canagliflozin

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

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

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

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

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

Canagliflozins indvirken på andre lægemidler

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

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

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

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

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

Interferens med lægemiddel/laboratorietest

1,5-AG-analyse

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Canagliflozins sikkerhed blev evalueret hos 10.285 patienter med type 2-diabetes, som blev behandlet med lægemidlet i ni dobbeltblinde, kontrollerede kliniske fase 3-studier, hvor 3.139 patienter fik canagliflozin 100 mg og 3.506 patienter fik canagliflozin 300 mg.

Den primære vurdering af sikkerhed og tolerabilitet udførtes som en poollet analyse (n = 2.313) af fire 26-ugers placebokontrollerede kliniske studier (som monoterapi og som tillægsbehandling til metformin, metformin og et sulfonylurinstof og metformin og pioglitazon). Under behandlingen var de hyppigst indberettede bivirkninger hypoglykæmi i kombination med insulin eller et sulfonylurinstof, vulvovaginal candidiasis, urinvejsinfektion og polyuri eller pollakisuri (d.v.s. hyppig vandladning). I studierne var de bivirkninger, der førte til seponering hos $\geq 0,5$ % af alle patienter, der fik canagliflozin, vulvovaginal candidiasis (0,7 % af de kvindelige patienter) og balanitis eller balanopostitis (0,5 % af de mandlige patienter). For at vurdere de indberettede bivirkninger og derigennem identificere bivirkninger (se tabel 1) blev der udført supplerende sikkerhedsanalyser af data inklusive langtidsdata fra hele canagliflozin-programmet (placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier) (se pkt. 4.2 and 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform.

Bivirkningerne i tabel 1 er baseret på den poolede analyse af de fire placebo-kontrollerede studier fra uge 26 (n = 2.313) beskrevet ovenfor. Bivirkninger, som er indberettet på baggrund af global brug af canagliflozin efter markedsføringen, er ligeledes medtaget i denne tabel. Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger (MedDRA) opstillet i tabelform på baggrund af placebokontrollerede studier^a og erfaringer efter markedsføringen

Systemorganklasse	Bivirkninger
Hyppighed	
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Meget almindelig	Hypoglykæmi i kombination med insulin eller et sulfonylurinstof
Ikke almindelig	Dehydrering*
Sjælden	Diabetisk ketoacidose**
<i>Nervesystemet</i>	
Ikke almindelig	Postural svimmelhed*, synkope*
<i>Vaskuære sygdomme</i>	
Ikke almindelig	Hypotension*, ortostatisk hypotension*
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Almindelig	Obstipation, tørst ^b , kvalme
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Ikke almindelig	Udslæt ^c , urticaria
Ikke kendt	Angioødem ^d

Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Knoglebrud ^e
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Polyuri eller pollakisuri ^f , urinvejsinfektion (pyelonephritis og urosepsis er blevet indberettet efter markedsføringen)
Ikke almindelig	Nyresvigt (hovedsageligt i forbindelse med volumendepletering)
Det reproduktive system og mammae	
Meget almindelig	Vulvovaginal candidiasis ^{**·g}
Almindelig	Balanitis eller balanopostitis ^{**·h}
Undersøgelser	
Almindelig	Dyslipidæmi ⁱ , forhøjet hæmatokrit ^{**·j}
Ikke almindelig	Forhøjet blodkreatinin ^{**·k} , forhøjet carbamid i blodet ^{**·l} , forhøjet kalium i blodet ^{**·m} , forhøjet phosphat i blodet ⁿ

* Relateret til volumendepletering, se pkt. 4.4.

** Se pkt. 4.4.

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

^b Tørst omfatter termerne tørst, mundtørhed og polydipsi.

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

^d Baseret på erfaringer med canagliflozin efter markedsføringen.

^e Knoglebrud blev rapporteret hos hhv. 0,7 % og 0,6 % af patienterne med canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med hos 0,3 % af patienterne med placebo. Se afsnittet om knoglebrud nedenfor for yderligere oplysninger.

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

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

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

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

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

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

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

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

ⁿ Gennemsnitsændringerne (%) fra *baseline* i serumphosphat var 3,6 % og 5,1 % med canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % med placebo.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger relateret til volumendepletering

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

I det dedikerede kardiovaskulære studie, hvor patienterne generelt var ældre og havde en større forekomst af diabetes-komplikationer, var incidensen af bivirkninger relateret til volumendepletering 2,8 % med canagliflozin 100 mg, 4,6 % med canagliflozin 300 mg og 1,9 % med placebo.

Til vurdering af risikofaktorerne for disse bivirkninger blev der gennemført en større poollet analyse (N = 9.439) af patienter fra otte kontrollerede fase 3-studier, der omfattede begge doser canagliflozin. I denne poollede analyse sås generelt en større incidens af disse bivirkninger hos patienter, der fik loop-diuretika, patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved *baseline* og patienter ≥ 75 år. Hos patienter, der fik loop-diuretika, var incidensen 3,2 % med canagliflozin 100 mg og 8,8 % med canagliflozin 300 mg sammenlignet med 4,7 % i kontrolgruppen. For patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved *baseline* var incidensen 4,8 % med canagliflozin 100 mg og 8,1 % med canagliflozin 300 mg sammenlignet med 2,6 % i kontrolgruppen. Hos patienter ≥ 75 år var incidensen 4,9 % med canagliflozin 100 mg og 8,7 % med canagliflozin 300 mg sammenlignet med 2,6 % i kontrolgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I det dedikerede kardiovaskulære studie og den større poollede analyse steg antallet af seponeringer på grund af bivirkninger relateret til volumendepletering og alvorlige bivirkninger relateret til volumendepletering ikke ved behandling med canagliflozin.

Hypoglykæmi ved tillægsbehandling til insulin eller β-cellestimulerende midler

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

Genitale svampeinfektioner

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

Balanitis eller balanopostitis, der skyldes en *Candida*-infektion, blev rapporteret hos 4,2 % og 3,7 % af de mandlige patienter, der blev behandlet med henholdsvis canagliflozin 100 mg og canagliflozin 300 mg sammenlignet med 0,6 % af dem, der fik placebo. Blandt de mandlige patienter, der fik canagliflozin, fik over 0,9 % flere end én infektion. Samlet set stoppede 0,5 % af de mandlige patienter med canagliflozin på grund af balanitis eller balanopostitis udløst af en *Candida*-infektion. Der rapporteredes sjældne tilfælde af phimosis, der somme tider endte med omskæring (se pkt. 4.4).

Urinvejsinfektioner

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

Knoglebrud

I et kardiovaskulært studie med 4.327 patienter med kendt eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom var incidensen af knoglebrud hhv. 1,6, 1,6 og 1,1 pr. 100 patientårs eksponering for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo. Den skæve fordeling forekom indledningsvis inden for de

første 26 ugers behandling. I andre type 2-diabetesstudier med canagliflozin, hvori der indgik en generel diabetespopulation på ca. 5.800 patienter, sås der ingen forskel i risiko for fraktur sammenlignet med kontrolgruppen. Efter 104 ugers behandling påvirkede canagliflozin ikke knoglemineraltætheden negativt.

Særlige populationer

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

I en poollet analyse af otte placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier svarede sikkerhedsprofilen hos ældre patienter generelt til profilen hos yngre patienter. Patienter ≥ 75 år havde en større bivirkningsincidens relateret til volumendepletering (såsom postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension), idet incidensen var 4,9 %, 8,7 % og 2,6 % med henholdsvis canagliflozin 100 mg og canagliflozin 300 mg og i kontrolgruppen. Der blev observeret fald i eGFR (-3,6 % og -5,2 %) med henholdsvis canagliflozin 100 mg og canagliflozin 300 mg sammenlignet med kontrolgruppen (-3,0 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min)

Patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min ved *baseline* havde en større bivirkningsincidens associeret med volumendepletering (f.eks. postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension), idet incidensen var 4,7 %, 8,1 % og 1,5 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

Den samlede incidens af forhøjet serumkalium var større hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og var henholdsvis 7,5 %, 12,3 % og 8,1 % for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo. Disse forhøjelser var generelt forbigående og krævede ingen særlig behandling.

Der blev observeret stigning i serumkreatinin på 10-11% og i P-karbamid på ca. 12 % for begge doser af canagliflozin. Andelen af patienter, der fik større fald i eGFR (> 30 %) uanset tidspunktet i løbet af behandlingen var 9,3 %, 12,2 % og 4,9 % med henholdsvis canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo. Ved studiets endepunkt forekom sådanne fald hos 3,0 % af de patienter, der fik canagliflozin 100 mg, 4,0 % af dem, der fik canagliflozin 300 mg, og 3,3 % af dem, der fik placebo (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, blodglucosesænkende midler ekskl. insuliner. ATC-kode: A10BX11.

Virkningsmekanisme

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

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

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

Farmakodynamisk virkning

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

I alt 10.285 patienter med type 2 diabetes deltog i ni dobbeltblinde, kontrollerede kliniske studier af sikkerhed og virkning for at evaluere Invokanas virkninger på glykæmisk kontrol. Racemæssigt fordelte de sig med 72 % hvide, 16 % asiater, 4 % sorte og 8 % andre grupper. 16 % af patienterne var af latinamerikansk afstamning. Ca. 58 % af patienterne var af hankøn. Patienternes samlede gennemsnitsalder var 59,6 år (interval 21 år til 96 år), med 3.082 patienter i alderen ≥ 65 år og 510 patienter ≥ 75 år. 58 % af patienterne havde et body mass index (BMI) på ≥ 30 kg/m². 1.085 patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved *baseline* blev evalueret i det kliniske udviklingsprogram.

Placebokontrollerede studier

Canagliflozin blev studeret som monoterapi, som dobbeltbehandling med metformin, dobbeltbehandling med et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og pioglitazon samt som tillægsbehandling til insulin (tabel 2). Generelt opnåede canagliflozin klinisk og statistisk signifikante ($p < 0,001$) resultater i forhold til

placebo, hvad angår glykæmisk kontrol inklusive HbA_{1c}, den procentdel af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %, ændringer fra *baseline* i fastende plasmagluucose (FPG) samt postprandial glucose (PPG) efter 2 timer. Endvidere blev der observeret fald i legemsvægt og i systolisk blodtryk i forhold til placebo.

Tabel 2: Effektræsultater i placebokontrollerede kliniske studier^a

Monoterapi (26 uger)			
	Canagliflozin		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,06	8,01	7,97
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-0,77	-1,03	0,14
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (gennemsnit) i kg	85,9	86,9	87,5
Ændring i % fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-2,8	-3,9	-0,6
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	Intet svar ^c
Behandling med to lægemidler: + metformin (26 uger)			
	Canagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	7,94	7,95	7,96
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-0,79	-0,94	-0,17
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (gennemsnit) i kg	88,7	85,4	86,7
Ændring i % fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-3,7	-4,2	-1,2
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	Intet svar ^c
Behandling med tre lægemidler: + metformin og sulfonylurinstof (26 uger)			
	Canagliflozin + metformin og sulfonylurinstof		Placebo + metformin og sulfonylurinstof (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,13	8,13	8,12
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-0,85	-1,06	-0,13
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0

Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (gennemsnit) i kg	93,5	93,5	90,8
Ændring i % fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-2,1	-2,6	-0,7
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	Intet svar ^c
Tillægsbehandling med insulin^d (18 uger)			
	Canagliflozin + insulin		Placebo + insulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,33	8,27	8,20
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-0,63	-0,72	0,01
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% KI] (97,5% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (gennemsnit) i kg	96,9	96,7	97,7
Ændring i % fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-1,8	-2,3	0,1
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [97,5% CI]	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	Intet svar ^c

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

^b p < 0,001 sammenlignet med placebo.

^c Ikke relevant.

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

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

Aktivt kontrollerede studier

Canagliflozin blev sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin, og det blev sammenlignet med sitagliptin som trippelbehandling med metformin og sulfonylurinstof (tabel 3). I dobbeltbehandlingen med metformin gav canagliflozin 100 mg omtrent samme reduktioner i HbA_{1c} fra *baseline*, og canagliflozin 300 mg gav reduktioner, i HbA_{1c}, som var resultaterne for glimepirid overlegne (p < 0,05), hvilket påviste Invokanas non-inferiority. En mindre andel af de patienter, der fik canagliflozin 100 mg (5,6 %) og canagliflozin 300 mg (4,9 %), fik mindst én episode/hændelse med hypoglykæmi i løbet af 52 ugers behandling sammenlignet med gruppen, der fik glimepirid (34,2 %). I et studie, der sammenlignede canagliflozin 300 mg med sitagliptin 100 mg i trippelbehandling med metformin og sulfonylurinstof, udviste canagliflozin ikke-inferiør (p < 0,05) og overlegen (p < 0,05) reduktion af HbA_{1c} i forhold til sitagliptin. Incidensen af hypoglykæmiske episoder/hændelser med canagliflozin 300 mg og sitagliptin 100 mg var henholdsvis 40,7 % og 43,2 %. Desuden blev der observeret signifikante forbedringer i legemsvægt og reduktioner i systolisk blodtryk sammenlignet med såvel glimepirid og sitagliptin.

Tabel 3: Effekteresultater fra aktivt kontrollerede kliniske studier^a

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

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

^b p < 0,05.

^c Ikke relevant.

^d p < 0,001.

Særlige populationer

I de tre studier, der blev udført med særlige populationer (ældre patienter, patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 50 ml/min/1,73 m² og patienter med kardiovaskulær sygdom eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom), blev patienternes igangværende stabile diabetesbehandling (diæt, monoterapi eller kombinationsbehandling) suppleret med canagliflozin.

Ældre patienter

I alt 714 patienter i alderen ≥ 55 år til ≤ 80 år (227 patienter i alderen 65 år til < 75 og 46 patienter i alderen 75 år til ≤ 80 år) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol og igangværende diabetesbehandling (glucosesænkende lægemidler og/eller kost og motion) deltog i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 26 ugers varighed. Der observeredes statistisk signifikante (p < 0,001) ændringer fra *baseline*

HbA_{1c} i forhold til placebo på -0,57 % og -0,70 % for henholdsvis 100 mg og 300 mg (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

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

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

Fastende plasmagluucose

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

Postprandial gluucose

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

Legemsvægt

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

Hos et delset af patienterne (N = 208) fra det aktivt kontrollerede studie af dobbeltbehandling med metformin, som fik udført dual energy X-ray densitometri (DXA) og abdominal computer tomografi (CT) skanning til evaluering af kroppens vævssammensætning, blev det påvist, at ca. to tredjedele af vægttabet med canagliflozin skyldtes tab af fedtmasse med lige store tab af viskeralt og abdominalt subkutant fedt. 211 patienter fra det kliniske studie med ældre patienter, deltog i et delstudie af kroppens sammensætning ved hjælp af DXA-analyse af kropssammensætning. Den viste, at næsten to tredjedele af vægttabet forbundet med canagliflozin i forhold til placebo skyldtes tab af fedtmasse. Der sås ingen relevante ændringer i knogledensitet i områder med *substantia compacta* og *spongiosa*.

Kardiovaskulær sikkerhed

Der udførtes en præspecificeret interim-metaanalyse af evaluerede større kardiovaskulære hændelser i kliniske fase 2- og 3-studier med 9.632 patienter med type 2-diabetes, herunder 4.327 patienter (44,9 %) med kardiovaskulær sygdom eller i højrisikogruppen for kardiovaskulær sygdom, som deltager i et igangværende kardiovaskulært studie. Hazard ratio for det samlede primære endepunkt (tid til en af følgende hændelser: kardiovaskulær død, ikke-fatal apopleksi, ikke-fatal myokardieinfarkt

og ustabil angina pectoris, der kræver hospitalsindlæggelse) for canagliflozin (med pooling af begge doser) *versus* kombineret aktive og placebo-komparatorer var 0,91 (95 % CI: 0,68; 1,22). Der var således ikke dokumentation for en øget kardiovaskulær risiko med canagliflozin i forhold til komparatorerne. Der sås omtrent samme hazard ratio for 100 mg- og 300 mg-doserne.

Blodtryk

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

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

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

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

Fordeling

Canagliflozins gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady state efter en enkelt intravenøs infusion til raske forsøgspersoner var 119 liter, hvilket tyder på omfattende fordeling i væv. Canagliflozin bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner (99 %), især til albumin. Proteinbindingen er uafhængig af canagliflozins plasmakoncentration. Plasmaproteinbinding ændres ikke i væsentlig grad hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation

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

In vitro-studier udvirkede canagliflozin hverken hæmning af cytokrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9 eller induktion af CYP1A2,

CYP2C19, CYP2B6 eller CYP3A4 i koncentrationer over det terapeutiske niveau. Der sås ingen klinisk relevant *in vivo*-påvirkning af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Elimination

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

Ca. 33 % af den administrerede radioaktive dosis blev udskilt i urinen, hovedsageligt som *O*-glucuronidmetabolitter (30,5 %). Mindre end 1 % af dosis blev udskilt som uændret canagliflozin i urinen. Renal clearance af canagliflozin 100 mg og 300 mg lå i området 1,30 ml/min til 1,55 ml/min.

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

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

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

Canagliflozin blev kun fjernet i ubetydelig grad ved hæmodialyse.

Patienter med nedsat leverfunktion

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

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

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

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

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier til at afdække canagliflozins farmakokinetik hos pædiatriske patienter.

Andre særlige populationer

Farmakogenetik

Både UGT1A9 og UGT2B4 gennemgår genetisk polymorfisme. I en poollet analyse af kliniske data forekom der stigninger i canagliflozins AUC på 26 % hos UGT1A9*1/*3-bærere og 18 % hos

UGT2B4*2/*2-bærere. Disse stigninger i eksponeringen for canagliflozin forventes ikke at være klinisk relevante. Virkningen af at være homozygot (UGT1A9*3/*3, frekvens < 0,1 %) er sandsynligvis mere markant, men den er ikke undersøgt.

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Lactose, vandfri
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

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

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

EU/1/13/884/004 (100 tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. november 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Invokana 300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 300 mg canagliflozin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

En tablet indeholder 117,78 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Invokana er indiceret til voksne: 18 år og ældre med type 2-diabetes mellitus til forbedring af glykæmisk kontrol som:

Monoterapi

Til patienter, som ikke bør behandles med metformin på grund af intolerans eller kontraindikationer, når der ikke opnås tilstrækkelig glykæmisk kontrol alene med kostomlægning og motion.

Tillægsbehandling

Tillægsbehandling med andre glucosesænkende lægemidler inklusive insulin, når disse kombineret med diæt og motion ikke er i stand til at kontrollere blodsukkeret (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 vedrørende de foreliggende data om forskellige tillægsbehandlinger).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede initialdosis af canagliflozin er 100 mg en gang dagligt. Hos patienter, der tåler canagliflozin 100 mg, og som har $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² eller $CrCl \geq 60$ ml/min og derfor har behov for skærpet glykæmisk kontrol, kan dosis øges til 300 mg en gang dagligt oralt (se nedenfor samt pkt. 4.4).

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

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

Eldre (i alderen ≥ 65 år)

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med eGFR 60 ml/min/1,73 m² til < 90 ml/min/1,73 m² eller CrCl 60 ml/min til < 90 ml/min.

Canagliflozin bør ikke initieres hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min. Hos patienter, der tåler canagliflozin, men hos hvem eGFR falder vedholdende til under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl til under 60 ml/min, bør doseringen af canagliflozin justeres til eller opretholdes på 100 mg en gang dagligt. Canagliflozin bør seponeres ved vedvarende eGFR under 45 ml/min/1,73 m² eller vedvarende CrCl under 45 ml/min (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Canagliflozin bør heller ikke anvendes til patienter med nyresygdom i terminalstadiet (ESRD) eller til patienter i dialyse, da det ikke forventes at virke hos disse populationer (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

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

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Til oral anvendelse.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Invokana er ikke undersøgt hos patienter med type 1-diabetes og kan derfor ikke anbefales til denne patientgruppe.

Invokana bør ikke anvendes til behandling af diabetisk ketoacidose, da det ikke ville opnå virkning under disse omstændigheder.

Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion

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

Hos patienter med $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ eller $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ blev der rapporteret en større incidens af bivirkninger associeret med volumendepletering (f.eks. postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension), især med en dosis på 300 mg. Desuden blev der hos sådanne patienter rapporteret flere hændelser i form af forhøjet kalium og større stigninger i serumkreatinin og P-carbamid (se pkt. 4.8).

Doseringen af canagliflozin bør derfor begrænses til 100 mg en gang dagligt hos patienter med $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ eller $CrCl < 60 \text{ ml/min}$, og canagliflozin bør ikke anvendes til patienter med $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 45 \text{ ml/min}$ (se pkt. 4.2). Canagliflozin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion nyresygdom ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 30 \text{ ml/min}$) eller nyresygdom i terminalstadiet.

Det anbefales at monitorere nyrefunktionen som følger:

- Før initiering af behandling med canagliflozin og derefter mindst én gang om året (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)
- Før initiering af behandling med samtidige lægemidler, der kan nedsætte nyrefunktionen, og periodisk derefter
- Ved nyrestatus der nærmer sig moderat nedsat nyrefunktion, mindst 2-4 gange om året. Hvis nyrefunktionen falder til $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 45 \text{ ml/min}$, bør behandlingen med canagliflozin seponeres.

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

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

Forsigtighed tilrådes hos patienter, hos hvem et blodtryksfald udløst af canagliflozin kunne være risikabelt, herunder patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, patienter med $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, patienter i behandling med antihypertensiva eller med hypotension i anamnesen, patienter der får diuretika eller ældre patienter (i alderen ≥ 65 år) (se pkt.4.2 og 4.8).

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

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

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

Diabetisk ketoacidose

I kliniske forsøg og efter markedsføring er der rapporteret om sjældne og undertiden livstruende tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA) hos patienter i behandling med SGLT2-hæmmere, herunder canagliflozin. I en række af disse tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet

blodglucose, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det vides ikke, om højere doser af canagliflozin vil øge risikoen for DKA.

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

Canagliflozin skal straks seponeres hos patienter med formodet eller verificeret DKA.

Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som hospitalsindlægges for at få foretaget større operationer eller i forbindelse med akut alvorlig sygdom. I begge tilfælde kan behandlingen med canagliflozin genoptages, når patientens tilstand er stabil.

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

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

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

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

Forhøjet hæmatokrit

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

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

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

Genitale svampeinfektioner

I kliniske studier blev der i overensstemmelse med mekanismen bag hæmning af natriumglucose-co-transportør 2 (SGLT2), der øger glucoseudskillelse i urinen, rapporteret om vulvovaginal candidiasis hos kvinder og balanitis eller balanopostitis hos mænd (se pkt. 4.8). Der sås en øget sandsynlighed for, at mandlige og kvindelige patienter med genitale svampeinfektioner i anamnesen fik infektioner. Balanitis og balanopostitis optrådte primært hos mandlige patienter, der ikke var omskåret. Der sås sjældne tilfælde af phimosis, og somme tider blev der udført omskæring. De fleste svampeinfektioner i kønsorganerne blev behandlet udvortes med antimykotika, enten efter ordination af en læge eller som egenbehandling under den fortsatte behandling med Invokana.

Hjertesvigt

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

Laboratorieundersøgelser af urin

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

Lactoseintolerans

Tabletterne indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactose-malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

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

Insulin og β -cellestimulerende midler

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

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på canagliflozin

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

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

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

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

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

Canagliflozins indvirken på andre lægemidler

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

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

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

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

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

Interferens med lægemiddel/laboratorietest

1,5-AG-analyse

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Canagliflozins sikkerhed blev evalueret hos 10.285 patienter med type 2-diabetes, som blev behandlet med lægemidlet i ni dobbeltblinde, kontrollerede kliniske fase 3-studier, hvor 3.139 patienter fik canagliflozin 100 mg og 3.506 patienter fik canagliflozin 300 mg.

Den primære vurdering af sikkerhed og tolerabilitet udførtes som en poollet analyse (n = 2.313) af fire 26-ugers placebokontrollerede kliniske studier (som monoterapi og som tillægsbehandling til metformin, metformin og et sulfonylurinstof og metformin og pioglitazon). Under behandlingen var de hyppigst indberettede bivirkninger hypoglykæmi i kombination med insulin eller et sulfonylurinstof, vulvovaginal candidiasis, urinvejsinfektion og polyuri eller pollakisuri (d.v.s. hyppig vandladning). I studierne var de bivirkninger, der førte til seponering hos $\geq 0,5$ % af alle patienter, der fik canagliflozin, vulvovaginal candidiasis (0,7 % af de kvindelige patienter) og balanitis eller balanopostitis (0,5 % af de mandlige patienter). For at vurdere de indberettede bivirkninger og derigennem identificere bivirkninger (se tabel 1) blev der udført supplerende sikkerhedsanalyser af data inklusive langtidsdata fra hele canagliflozin-programmet (placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier) (se pkt. 4.2 and 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform.

Bivirkningerne i tabel 1 er baseret på den poolede analyse af de fire placebo-kontrollerede studier fra uge 26 (n = 2.313) beskrevet ovenfor. Bivirkninger, som er indberettet på baggrund af global brug af canagliflozin efter markedsføringen, er ligeledes medtaget i denne tabel. Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger (MedDRA) opstillet i tabelform på baggrund af placebokontrollerede studier^a og erfaringer efter markedsføringen

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkninger
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Meget almindelig	Hypoglykæmi i kombination med insulin eller et sulfonylurinstof
Ikke almindelig	Dehydrering*
Sjælden	Diabetisk ketoacidose**
<i>Nervesystemet</i>	
Ikke almindelig	Postural svimmelhed*, synkope*
<i>Vaskuære sygdomme</i>	
Ikke almindelig	Hypotension*, ortostatisk hypotension*
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Almindelig	Obstipation, tørst ^b , kvalme
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Ikke almindelig	Udslæt ^c , urticaria
Ikke kendt	Angioødem ^d

Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Knoglebrud ^e
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Polyuri eller pollakisuri ^f , urinvejsinfektion (pyelonephritis og urosepsis er blevet indberettet efter markedsføringen)
Ikke almindelig	Nyresvigt (hovedsageligt i forbindelse med volumendepletering)
Det reproduktive system og mammae	
Meget almindelig	Vulvovaginal candidiasis ^{**·g}
Almindelig	Balanitis eller balanopostitis ^{**·h}
Undersøgelser	
Almindelig	Dyslipidæmi ⁱ , forhøjet hæmatokrit ^{**·j}
Ikke almindelig	Forhøjet blodkreatinin ^{**·k} , forhøjet carbamid i blodet ^{**·l} , forhøjet kalium i blodet ^{**·m} , forhøjet phosphat i blodet ⁿ

* Relateret til volumendepletering, se pkt. 4.4.

** Se pkt. 4.4.

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

^b Tørst omfatter termene tørst, mundtørhed og polydipsi.

^c Udslæt omfatter termene erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt og vesikuløst udslæt.

^d Baseret på erfaringer med canagliflozin efter markedsføringen.

^e Knoglebrud blev rapporteret hos hhv. 0,7 % og 0,6 % af patienterne med canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med hos 0,3 % af patienterne med placebo. Se afsnittet om knoglebrud nedenfor for yderligere oplysninger.

^f Polyuri eller pollakisuri omfatter termene polyuri, pollakisuri, imperiøs vandladningstrang, nykturi og øget urinproduktion.

^g Vulvovaginal candidiasis omfatter termene vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampeinfektion, vulvovaginitis, vaginal infektion, vulvitis og genital svampeinfektion.

^h Balanitis eller balanopostitis omfatter termene balanitis, balanopostitis, balanitis candida og genital svampeinfektion.

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

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

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

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

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

ⁿ Gennemsnitsændringerne (%) fra *baseline* i serumphosphat var 3,6 % og 5,1 % med canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % med placebo.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger relateret til volumendepletering

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

I det dedikerede kardiovaskulære studie, hvor patienterne generelt var ældre og havde en større forekomst af diabetes-komplikationer, var incidensen af bivirkninger relateret til volumendepletering 2,8 % med canagliflozin 100 mg, 4,6 % med canagliflozin 300 mg og 1,9 % med placebo.

Til vurdering af risikofaktorerne for disse bivirkninger blev der gennemført en større poollet analyse (N = 9.439) af patienter fra otte kontrollerede fase 3-studier, der omfattede begge doser canagliflozin. I denne poollede analyse sås generelt en større incidens af disse bivirkninger hos patienter, der fik loop-diuretika, patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved *baseline* og patienter ≥ 75 år. Hos patienter, der fik loop-diuretika, var incidensen 3,2 % med canagliflozin 100 mg og 8,8 % med canagliflozin 300 mg sammenlignet med 4,7 % i kontrolgruppen. For patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved *baseline* var incidensen 4,8 % med canagliflozin 100 mg og 8,1 % med canagliflozin 300 mg sammenlignet med 2,6 % i kontrolgruppen. Hos patienter ≥ 75 år var incidensen 4,9 % med canagliflozin 100 mg og 8,7 % med canagliflozin 300 mg sammenlignet med 2,6 % i kontrolgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I det dedikerede kardiovaskulære studie og den større poollede analyse steg antallet af seponeringer på grund af bivirkninger relateret til volumendepletering og alvorlige bivirkninger relateret til volumendepletering ikke ved behandling med canagliflozin.

Hypoglykæmi ved tillægsbehandling til insulin eller β-cellestimulerende midler

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

Genitale svampeinfektioner

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

Balanitis eller balanopostitis, der skyldes en *Candida*-infektion, blev rapporteret hos 4,2 % og 3,7 % af de mandlige patienter, der blev behandlet med henholdsvis canagliflozin 100 mg og canagliflozin 300 mg sammenlignet med 0,6 % af dem, der fik placebo. Blandt de mandlige patienter, der fik canagliflozin, fik over 0,9 % flere end én infektion. Samlet set stoppede 0,5 % af de mandlige patienter med canagliflozin på grund af balanitis eller balanopostitis udløst af en *Candida*-infektion. Der rapporteredes sjældne tilfælde af phimosis, der somme tider endte med omskæring (se pkt. 4.4).

Urinvejsinfektioner

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

Knoglebrud

I et kardiovaskulært studie med 4.327 patienter med kendt eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom var incidensen af knoglebrud hhv. 1,6, 1,6 og 1,1 pr. 100 patientårs eksponering for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo. Den skæve fordeling forekom indledningsvis inden for de

første 26 ugers behandling. I andre type 2-diabetesstudier med canagliflozin, hvori der indgik en generel diabetespopulation på ca. 5.800 patienter, sås der ingen forskel i risiko for fraktur sammenlignet med kontrolgruppen. Efter 104 ugers behandling påvirkede canagliflozin ikke knoglemineraltætheden negativt.

Særlige populationer

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

I en poollet analyse af otte placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier svarede sikkerhedsprofilen hos ældre patienter generelt til profilen hos yngre patienter. Patienter ≥ 75 år havde en større bivirkningsincidens relateret til volumendepletering (såsom postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension), idet incidensen var 4,9 %, 8,7 % og 2,6 % med henholdsvis canagliflozin 100 mg og canagliflozin 300 mg og i kontrolgruppen. Der blev observeret fald i eGFR (-3,6 % og -5,2 %) med henholdsvis canagliflozin 100 mg og canagliflozin 300 mg sammenlignet med kontrolgruppen (-3,0 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min)

Patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min ved *baseline* havde en større bivirkningsincidens associeret med volumendepletering (f.eks. postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension), idet incidensen var 4,7 %, 8,1 % og 1,5 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

Den samlede incidens af forhøjet serumkalium var større hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og var henholdsvis 7,5 %, 12,3 % og 8,1 % for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo. Disse forhøjelser var generelt forbigående og krævede ingen særlig behandling.

Der blev observeret stigning i serumkreatinin på 10-11% og i P-karbamid på ca. 12 % for begge doser af canagliflozin. Andelen af patienter, der fik større fald i eGFR (> 30 %) uanset tidspunktet i løbet af behandlingen var 9,3 %, 12,2 % og 4,9 % med henholdsvis canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo. Ved studiets endepunkt forekom sådanne fald hos 3,0 % af de patienter, der fik canagliflozin 100 mg, 4,0 % af dem, der fik canagliflozin 300 mg, og 3,3 % af dem, der fik placebo (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, blodglucosesænkende midler ekskl. insuliner. ATC-kode: A10BX11.

Virkningsmekanisme

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

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

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

Farmakodynamisk virkning

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

I alt 10.285 patienter med type 2 diabetes deltog i ni dobbeltblinde, kontrollerede kliniske studier af sikkerhed og virkning for at evaluere Invokanas virkninger på glykæmisk kontrol. Racemæssigt fordelte de sig med 72 % hvide, 16 % asiater, 4 % sorte og 8 % andre grupper. 16 % af patienterne var af latinamerikansk afstamning. Ca. 58 % af patienterne var af hankøn. Patienternes samlede gennemsnitsalder var 59,6 år (interval 21 år til 96 år), med 3.082 patienter i alderen ≥ 65 år og 510 patienter ≥ 75 år. 58 % af patienterne havde et body mass index (BMI) på ≥ 30 kg/m². 1.085 patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved *baseline* blev evalueret i det kliniske udviklingsprogram.

Placebokontrollerede studier

Canagliflozin blev studeret som monoterapi, som dobbeltbehandling med metformin, dobbeltbehandling med et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og pioglitazon samt som tillægsbehandling til insulin (tabel 2). Generelt opnåede canagliflozin klinisk og statistisk signifikante ($p < 0,001$) resultater i forhold til

placebo, hvad angår glykæmisk kontrol inklusive HbA_{1c}, den procentdel af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %, ændringer fra *baseline* i fastende plasmagluucose (FPG) samt postprandial glucose (PPG) efter 2 timer. Endvidere blev der observeret fald i legemsvægt og i systolisk blodtryk i forhold til placebo.

Tabel 2: Effektræsultater i placebokontrollerede kliniske studier^a

Monoterapi (26 uger)			
	Canagliflozin		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,06	8,01	7,97
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-0,77	-1,03	0,14
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7%	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (gennemsnit) i kg	85,9	86,9	87,5
Ændring i % fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-2,8	-3,9	-0,6
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	Intet svar ^c
Behandling med to lægemidler: + metformin (26 uger)			
	Canagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	7,94	7,95	7,96
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-0,79	-0,94	-0,17
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (gennemsnit) i kg	88,7	85,4	86,7
Ændring i % fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-3,7	-4,2	-1,2
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	Intet svar ^c
Behandling med tre lægemidler: + metformin og sulfonylurinstof (26 uger)			
	Canagliflozin + metformin og sulfonylurinstof		Placebo + metformin og sulfonylurinstof (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,13	8,13	8,12
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-0,85	-1,06	-0,13
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0

Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (gennemsnit) i kg	93,5	93,5	90,8
Ændring i % fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-2,1	-2,6	-0,7
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% CI]	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	Intet svar ^c
Tillægsbehandling med insulin^d (18 uger)			
	Canagliflozin + insulin		Placebo + insulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,33	8,27	8,20
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-0,63	-0,72	0,01
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [95% KI] (97,5% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	Intet svar ^c
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (gennemsnit) i kg	96,9	96,7	97,7
Ændring i % fra <i>baseline</i> (justeret gennemsnitsændring)	-1,8	-2,3	0,1
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) [97,5% CI]	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	Intet svar ^c

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

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

^c Ikke relevant.

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

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

Aktivt kontrollerede studier

Canagliflozin blev sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin, og det blev sammenlignet med sitagliptin som trippelbehandling med metformin og sulfonylurinstof (tabel 3). I dobbeltbehandlingen med metformin gav canagliflozin 100 mg omtrent samme reduktioner i HbA_{1c} fra *baseline*, og canagliflozin 300 mg gav reduktioner, i HbA_{1c}, som var resultaterne for glimepirid overlegne ($p < 0,05$), hvilket påviste Invokanas non-inferiority. En mindre andel af de patienter, der fik canagliflozin 100 mg (5,6 %) og canagliflozin 300 mg (4,9 %), fik mindst én episode/hændelse med hypoglykæmi i løbet af 52 ugers behandling sammenlignet med gruppen, der fik glimepirid (34,2 %). I et studie, der sammenlignede canagliflozin 300 mg med sitagliptin 100 mg i trippelbehandling med metformin og sulfonylurinstof, udviste canagliflozin ikke-inferiør ($p < 0,05$) og overlegen ($p < 0,05$) reduktion af HbA_{1c} i forhold til sitagliptin. Incidensen af hypoglykæmiske episoder/hændelser med canagliflozin 300 mg og sitagliptin 100 mg var henholdsvis 40,7 % og 43,2 %. Desuden blev der observeret signifikante forbedringer i legemsvægt og reduktioner i systolisk blodtryk sammenlignet med såvel glimepirid og sitagliptin.

Tabel 3: Effekteresultater fra aktivt kontrollerede kliniske studier^a

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

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

^b p < 0,05.

^c Ikke relevant.

^d p < 0,001.

Særlige populationer

I de tre studier, der blev udført med særlige populationer (ældre patienter, patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 50 ml/min/1,73 m² og patienter med kardiovaskulær sygdom eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom), blev patienternes igangværende stabile diabetesbehandling (diæt, monoterapi eller kombinationsbehandling) suppleret med canagliflozin.

Ældre patienter

I alt 714 patienter i alderen ≥ 55 år til ≤ 80 år (227 patienter i alderen 65 år til < 75 og 46 patienter i alderen 75 år til ≤ 80 år) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol og igangværende diabetesbehandling (glucosesænkende lægemidler og/eller kost og motion) deltog i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 26 ugers varighed. Der observeredes statistisk signifikante (p < 0,001) ændringer fra *baseline*

HbA_{1c} i forhold til placebo på -0,57 % og -0,70 % for henholdsvis 100 mg og 300 mg (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

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

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

Fastende plasmagluucose

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

Postprandial gluucose

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

Legemsvægt

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

Hos et delset af patienterne (N = 208) fra det aktivt kontrollerede studie af dobbeltbehandling med metformin, som fik udført dual energy X-ray densitometri (DXA) og abdominal computer tomografi (CT) skanning til evaluering af kroppens vævssammensætning, blev det påvist, at ca. to tredjedele af vægttabet med canagliflozin skyldtes tab af fedtmasse med lige store tab af viskeralt og abdominalt subkutant fedt. 211 patienter fra det kliniske studie med ældre patienter, deltog i et delstudie af kroppens sammensætning ved hjælp af DXA-analyse af kropssammensætning. Den viste, at næsten to tredjedele af vægttabet forbundet med canagliflozin i forhold til placebo skyldtes tab af fedtmasse. Der sås ingen relevante ændringer i knogledensitet i områder med *substantia compacta* og *spongiosa*.

Kardiovaskulær sikkerhed

Der udførtes en præspecificeret interim-metaanalyse af evaluerede større kardiovaskulære hændelser i kliniske fase 2- og 3-studier med 9.632 patienter med type 2-diabetes, herunder 4.327 patienter (44,9 %) med kardiovaskulær sygdom eller i højrisikogruppen for kardiovaskulær sygdom, som deltager i et igangværende kardiovaskulært studie. Hazard ratio for det samlede primære endepunkt (tid til en af følgende hændelser: kardiovaskulær død, ikke-fatal apopleksi, ikke-fatal myokardieinfarkt

og ustabil angina pectoris, der kræver hospitalsindlæggelse) for canagliflozin (med pooling af begge doser) *versus* kombineret aktive og placebo-komparatorer var 0,91 (95 % CI: 0,68; 1,22). Der var således ikke dokumentation for en øget kardiovaskulær risiko med canagliflozin i forhold til komparatorerne. Der sås omtrent samme hazard ratio for 100 mg- og 300 mg-doserne.

Blodtryk

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

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

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

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

Fordeling

Canagliflozins gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady state efter en enkelt intravenøs infusion til raske forsøgspersoner var 119 liter, hvilket tyder på omfattende fordeling i væv. Canagliflozin bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner (99 %), især til albumin. Proteinbindingen er uafhængig af canagliflozins plasmakoncentration. Plasmaproteinbinding ændres ikke i væsentlig grad hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation

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

In vitro-studier udvirkede canagliflozin hverken hæmning af cytokrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9 eller induktion af CYP1A2,

CYP2C19, CYP2B6 eller CYP3A4 i koncentrationer over det terapeutiske niveau. Der sås ingen klinisk relevant *in vivo*-påvirkning af CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Elimination

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

Ca. 33 % af den administrerede radioaktive dosis blev udskilt i urinen, hovedsageligt som *O*-glucuronidmetabolitter (30,5 %). Mindre end 1 % af dosis blev udskilt som uændret canagliflozin i urinen. Renal clearance af canagliflozin 100 mg og 300 mg lå i området 1,30 ml/min til 1,55 ml/min.

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

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

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

Canagliflozin blev kun fjernet i ubetydelig grad ved hæmodialyse.

Patienter med nedsat leverfunktion

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

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

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

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

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier til at afdække canagliflozins farmakokinetik hos pædiatriske patienter.

Andre særlige populationer

Farmakogenetik

Både UGT1A9 og UGT2B4 gennemgår genetisk polymorfisme. I en poollet analyse af kliniske data forekom der stigninger i canagliflozins AUC på 26 % hos UGT1A9*1/*3-bærere og 18 % hos

UGT2B4*2/*2-bærere. Disse stigninger i eksponeringen for canagliflozin forventes ikke at være klinisk relevante. Virkningen af at være homozygot (UGT1A9*3/*3, frekvens < 0,1 %) er sandsynligvis mere markant, men den er ikke undersøgt.

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Lactose, vandfri
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talcum

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. november 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Invokana 100 mg filmovertrukne tabletter
Invokana 300 mg filmovertrukne tabletter
canagliflozin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Yderligere oplysninger fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet.
10 x 1 filmovertrukne tabletter
30 x 1 filmovertrukne tabletter
90 x 1 filmovertrukne tabletter
100 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Indtages gennem munden.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

invokana 100 mg
invokana 300 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTRE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Invokana 100 mg tabletter
Invokana 300 mg tabletter
canagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Invokana 100 mg fillovertrukne tabletter

Invokana 300 mg fillovertrukne tabletter

canagliflozin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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

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

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

"Blodglucosesænkende midler" er lægemidler, der anvendes af voksne til at behandle type 2-diabetes.

Dette lægemiddel virker ved at øge den mængde sukker, der fjernes fra kroppen med urinen. Derved nedsættes mængden af sukker i blodet.

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

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

Hvad er type 2-diabetes?

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

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

Tag ikke Invokana

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager dette lægemiddel og under behandlingen:

- for at få at vide, hvad du kan gøre for at forebygge dehydrering
- hvis du har type 1-diabetes (hvor kroppen slet ikke producerer insulin). Invokana må ikke anvendes til behandling af denne sygdom
- hvis du taber dig meget hurtigt, får kvalme eller kaster op, får mavesmerter, er voldsomt tørstig, trækker vejret hurtigt og dybt, er forvirret, er usædvanligt søvngig eller træt, dine ånde lugter sødligt, du har en sødlig eller metallisk smag i munden, eller din urin eller sved lugter anderledes. I disse tilfælde skal du straks søge læge. Symptomerne kan være tegn på "diabetisk ketoacidose", som er en komplikation, du kan få ved sukkersyge på grund af forhøjet niveau af "ketonstoffer" i urinen eller blodet. Dette kan påvises i laboratorieanalyser. Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan øges, hvis du faster i længere tid, har et stort alkoholforbrug, er dehydreret, pludseligt nedsætter insulindosis eller får et større insulinbehov på grund af en større operation eller alvorlig sygdom.
- hvis du har diabetisk ketoacidose (en følgesygdom til diabetes med højt blodsukker, hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning). Invokana må ikke anvendes til behandling af denne sygdom
- hvis du har alvorlige nyreproblemer eller er i dialyse
- hvis du har alvorlige leverproblemer
- hvis du nogensinde har lidt af alvorlig hjertesygdom eller har haft et slagtilfælde
- hvis du får medicin til at sænke blodtrykket (antihypertensiva) eller nogensinde har lidt af lavt blodtryk (hypotension). Du kan finde yderligere oplysninger nedenfor under "Brug af anden medicin sammen med Invokana".

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

Nyrefunktionen

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

Uringlucose

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

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Invokana

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

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

- andre lægemidler mod diabetes (antidiabetika) - enten insulin eller et sulfonylurinstof (f.eks. glimepirid eller glipizid – i så fald vil lægen måske nedsætte din dosis for at undgå, at dit blodsukkerniveau bliver alt for lavt (hypoglykæmi)
- lægemidler til at sænke blodtrykket (antihypertensiva), herunder vanddrivende midler (diuretika), da dette lægemiddel også kan sænke blodtrykket ved at fjerne for meget væske i

kroppen. Se listen over symptomer på for stort væsketab fra kroppen øverst i punkt 4 "Bivirkninger"

- perikon (naturlægemiddel mod depression)
- carbamazepin, phenytoin eller phenobarbital (midler til kontrol af krampeanfald)
- efavirenz eller ritonavir (middel til at behandle hiv-infektion)
- rifampicin (antibiotikum til at behandle tuberkulose)
- colestyramin (middel til at nedsætte blodets indhold af kolesterol). Se punkt 3 under "Sådan skal du tage medicinen".
- digoxin eller digitoxin (middel mod visse hjerteproblemer). Du skal måske have målt blodets indhold af digoxin eller digitoxin, hvis du tager disse midler sammen med Invokana
- dabigatran (blodfortyndende middel, der nedsætter risikoen for at danne blodpropper).

Graviditet og amning

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

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

Invokana indeholder lactose

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

3. Sådan skal du tage Invokana

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

Så meget skal du tage

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

Sådan skal du tage medicinen

- Synk tabletten hel med et halvt glas vand.
- Du kan tage tabletten alene eller sammen med mad. Det er bedst at tage tabletten før dagens første måltid.
- Forsøg at tage tabletten til samme tid hver dag. Så kan du lettere huske at tage den.

- Hvis din læge har foreskrevet canagliflozin sammen med en galdehyrebinderende ionbytter såsom colestyramin (middel til sænkning af kolesteroltallet), skal du tage canagliflozin mindst 1 time før eller 4-6 timer efter ionbytteren.

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

Kost og motion

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

Hvis du har taget for mange Invokana

Kontakt straks lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere af Invokana, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet.

Hvis du har glemt at tage Invokana

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

Hvis du holder op med at tage Invokana

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

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold op med at tage Invokana, og kontakt lægen snarest muligt, hvis du får en af følgende alvorlige bivirkninger:

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

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

Mulige tegn på dehydrering:

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

Søg læge med det samme, hvis du får en af følgende bivirkninger:

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

Symptomerne på diabetisk ketoacidose (se også afsnit 2, Advarsler og forholdsregler) er:

- forhøjet niveau af "ketonstoffer" i urinen eller blodet
- hurtigt vægttab
- kvalme eller opkastning
- mavesmerter
- voldsom tørst
- hurtig og dyb vejrtrækning
- forvirring
- usædvanlig søvnighed eller træthed

- dine ånde lugter sødligt, du har en sødlig eller metallisk smag i munden, eller din urin eller sved lugter anderledes

Dette kan forekomme uanset blodglucoseniveau. Lægen kan beslutte at stoppe behandlingen med Invokana midlertidigt eller permanent.

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

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

- lavt blodsukker (hypoglykæmi), når dette lægemiddel tages sammen med insulin eller et sulfonylurinstof (såsom glimepirid eller glipizid).
Mulige tegn på lavt blodsukker:
 - uskarpt syn
 - snurren i læberne
 - skælven, svedudbrud, blegt udseende
 - humørforandring, angstelse eller forvirring.

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

Andre bivirkninger:

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

- svampeinfektion i skeden.

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

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

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

- udslæt eller rødmen i huden, som kan være ledsaget af kløe og omfatte hævede områder i huden, udsivende væske blærer
- nældefeber
- blodprøver kan vise forandringer i nyrefunktionen (kreatinin eller urinstof) eller kalium
- blodprøver kan vise stigninger i blodets indhold af fosfat
- knoglebrud
- nyresvigt (hovedsageligt som en konsekvens af et forhøjet væsketab fra kroppen)

Ikke kendte

- alvorlig allergisk reaktion (kan omfatte hævelser af ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, som kan gøre det vanskeligt at trække vejret eller synke)

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Invokana indholder:

- Aktivt stof: canagliflozin.
 - En tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 100 mg eller 300 mg canagliflozin.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - tabletkerne: croscarmellose, hydroxypropylcellulose, vandfri lactose, magnesiumstearat og mikrokrySTALLINSK cellulose
 - filmovestræk: macrogol (3350), polyvinylalkohol, talcum og titandioxid (E171).
Tabletten på 100 mg indeholder også gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

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

Invokana udleveres i perforeret enkeltdosisblister af PVC/aluminium. Pakningsstørrelserne er æsker med 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev godkendt {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

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