

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Invokana 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 100 mg canagliflozine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 39,2 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

De tablet is geel, capsulevormig, ongeveer 11 mm lang, met onmiddellijke afgifte en filmomhuld, met aan de ene zijde 'CFZ' en aan de andere zijde '100'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Invokana is geïndiceerd bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met type 2-diabetes mellitus om de bloedglucoseregulatie te verbeteren als:

Monotherapie

Wanneer enkel dieet en lichaamsbeweging geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geeft bij patiënten voor wie het gebruik van metformine ongeschikt wordt geacht wegens intolerantie of contra-indicaties.

Add-on-therapie

Add-on-therapie met andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen inclusief insuline, wanneer deze, samen met dieet en lichaamsbeweging, geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geven (zie de rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor beschikbare gegevens over verschillende add-on-therapieën).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen startdosering van canagliflozine is 100 mg eenmaal daags. Bij patiënten die canagliflozine 100 mg eenmaal daags verdragen en die een eGFR hebben van ≥ 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl van ≥ 60 ml/min en die een striktere bloedglucoseregulatie nodig hebben, kan de dosis worden verhoogd tot 300 mg oraal eenmaal daags (zie hieronder en zie rubriek 4.4).

Men dient voorzichtig te zijn als de dosis wordt verhoogd bij patiënten met een leeftijd van ≥ 75 jaar, patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of andere patiënten voor wie de aanvankelijke diurese die door canagliflozine wordt geïnduceerd, een risico betekent (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met aantoonbare volumedepletie wordt aangeraden deze toestand te corrigeren voordat met canagliflozine wordt begonnen (zie rubriek 4.4).

Als canagliflozine wordt gebruikt als *add-on*-therapie bij insuline of een insulinesecretagoog (bijvoorbeeld een sulfonyleureumderivaat), kan een lagere dosis van insuline of het insulinesecretagoog worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verlagen (zie de rubrieken 4.5 en 4.8).

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

Men dient rekening te houden met de nierfunctie en het risico op volumedepletie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een eGFR van $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tot $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ of een CrCl van 60 ml/min tot $< 90 \text{ ml/min}$ is geen dosisaanpassing nodig.

Canagliflozine dient niet te worden gestart bij patiënten met een eGFR van $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ of een CrCl van $< 60 \text{ ml/min}$. Bij patiënten die canagliflozine verdragen en van wie de eGFR aanhoudend lager wordt dan $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ of de CrCl lager wordt dan 60 ml/min , dient de dosis canagliflozine te worden aangepast naar 100 mg eenmaal daags, of daarop te worden gehandhaafd. Canagliflozine dient te worden gestopt als de eGFR blijvend lager is dan $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ is of als de CrCl blijvend lager is dan 45 ml/min (zie de rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

Canagliflozine mag ook niet worden gebruikt bij patiënten met terminaal nierfalen (*end stage renal disease*; ESRD) of bij dialysepatiënten, aangezien het bij dergelijke populaties naar verwachting niet werkzaam is (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie.

Canagliflozine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en gebruik bij deze patiënten wordt niet aangeraden (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van canagliflozine bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Invokana dient eenmaal per dag oraal te worden ingenomen, bij voorkeur voor de eerste maaltijd van de dag. Tabletten dienen in hun geheel te worden ingeslikt.

Als er een dosis is gemist, dient deze te worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt; men mag echter niet op een en dezelfde dag een dubbele dosis nemen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Invokana is niet onderzocht bij patiënten met type 1-diabetes en gebruik bij deze patiënten wordt daarom niet aangeraden.

Invokana mag niet worden gebruikt voor de behandeling van diabetische ketoacidose aangezien het in deze situatie niet werkzaam is.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

De werkzaamheid van canagliflozine is afhankelijk van de nierfunctie en de werkzaamheid is verminderd bij patiënten die matige nierinsufficiëntie hebben en waarschijnlijk afwezig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een eGFR van < 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl van < 60 ml/min werd een hogere incidentie gemeld van bijwerkingen geassocieerd met volumedepletie (bijvoorbeeld houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie), in het bijzonder bij de 300 mg dosis. Daarnaast werden bij dergelijke patiënten meer gevallen gerapporteerd van verhoogd kalium en sterkere verhogingen van serumcreatinine en bloed-ureum-stikstof (*blood urea nitrogen*, BUN) (zie rubriek 4.8).

Derhalve dient de canagliflozine dosis beperkt te worden tot 100 mg eenmaal daags bij patiënten met een eGFR van < 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl < 60 ml/min en dient canagliflozine niet te worden gebruikt bij patiënten met een eGFR van < 45 ml/min/1,73 m² of een CrCl van < 45 ml/min (zie rubriek 4.2). Canagliflozine is niet onderzocht bij ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m² of een CrCl < 30 ml/min) of terminaal nierfalen.

Aangeraden wordt de nierfunctie als volgt te monitoren:

- Voordat gestart wordt met canagliflozine en daarna ten minste jaarlijks (zie de rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2)
- Voordat gestart wordt met gelijktijdig te gebruiken geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen en periodiek daarna
- Voor een nierfunctie die 'matige nierinsufficiëntie' nadert, minstens twee- tot viermaal per jaar. Als de nierfunctie blijvend onder een eGFR van 45 ml/min/1,73 m² of een CrCl van < 45 ml/min daalt, dient de behandeling met canagliflozine te worden gestopt.

Gebruik bij patiënten met een risico op bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

Als gevolg van het werkingsmechanisme induceert canagliflozine een osmotische diurese door verhoging van de glucose-excretie in de urine (*urinary glucose excretion*, UGE). Dit kan het intravasculair volume en de bloeddruk verlagen (zie rubriek 5.1). In gecontroleerde klinische studies met canagliflozine werd een toename van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (bijvoorbeeld houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, of hypotensie) vaker gezien met de dosis van 300 mg, het vaakst optredend in de eerste drie maanden (zie rubriek 4.8).

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten voor wie een door canagliflozine geïnduceerde bloeddrukdaling een risico kan vormen, zoals patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, patiënten met een eGFR van < 60 ml/min/1,73 m², patiënten die antihypertensiva gebruiken met hypotensie in de medische voorgeschiedenis, patiënten op diuretica, of oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar) (zie de rubrieken 4.2 en 4.8).

Als gevolg van volumedepletie werden doorgaans geringe gemiddelde afnames van de eGFR gezien binnen de eerste 6 weken na het opstarten van de behandeling met canagliflozine. Bij patiënten die gevoeliger zijn voor grotere afnames van het intravasculair volume, zoals hierboven beschreven,

werden soms grotere afnames van de eGFR gezien (> 30%), waarna de eGFR weer verbeterde. Zelden moest de behandeling met canagliflozine hiervoor worden onderbroken (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen het advies te krijgen om symptomen van volumedepletie te melden. Canagliflozine wordt niet aanbevolen bij patiënten die lisdiuretica krijgen (zie rubriek 4.5) of met volumedepletie, bijvoorbeeld als gevolg van acute ziekte (zoals een maag-darmaandoening).

Voor patiënten die canagliflozine krijgen wordt, in het geval van bijkomende aandoeningen die tot volumedepletie kunnen leiden (zoals een maag-darmaandoening), zorgvuldige monitoring aangeraden van hun volumestatus (bijvoorbeeld met lichamelijk onderzoek, bloeddrukmetingen, laboratoriumonderzoek waaronder nierfunctieonderzoek) en de serumelektrolyten. Bij patiënten die tijdens behandeling met canagliflozine volumedepletie ontwikkelen kan een tijdelijke onderbreking van de behandeling met canagliflozine worden overwogen tot de toestand is gecorrigeerd. In geval van onderbreking dient aandacht te worden besteed aan een frequentere controle van de glucosespiegel.

Diabetische ketoacidose

Zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA), waaronder levensbedreigende gevallen, zijn gemeld in klinische studies en postmarketing bij patiënten die werden behandeld met SGLT2-remmers, waaronder canagliflozine. Bij een aantal van deze meldingen presenteerde de aandoening zich atypisch met alleen matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of er een grotere kans is op het optreden van DKA bij hogere doses van canagliflozine.

In het geval van niet-specifieke symptomen zoals nausea, braken, anorexie, buikpijn, overmatige dorst, ademhalingsmoeilijkheden, verwardheid, ongewone vermoeidheid of slaperigheid moet rekening worden gehouden met het risico op diabetische ketoacidose. Indien deze symptomen optreden, dienen patiënten onmiddellijk te worden gecontroleerd op ketoacidose, ongeacht de bloedglucosewaarde.

Bij patiënten bij wie DKA wordt vermoed of gediagnosticeerd, dient behandeling met canagliflozine onmiddellijk te worden gestaakt.

Bij patiënten die gehospitaliseerd zijn voor grote chirurgische ingrepen of ernstige acute medische aandoeningen dient de behandeling te worden onderbroken. In beide gevallen kan de behandeling met canagliflozine opnieuw worden gestart als de toestand van de patiënt gestabiliseerd is.

Voor aanvang van de behandeling met canagliflozine dienen patiëntgebonden factoren die predisponerend zijn voor ketoacidose in aanmerking te worden genomen.

Patiënten die een hoger risico kunnen hebben op DKA zijn onder andere patiënten met een lage bètacelfunctiereserve (bijv. patiënten met diabetes type 2 met lage C-peptide of latente auto-immuun diabetes bij volwassenen (LADA) of patiënten met een geschiedenis van pancreatitis), patiënten met aandoeningen die leiden tot beperkte inname van voedsel of ernstige uitdroging, patiënten bij wie de insulinedoses verlaagd zijn en patiënten met verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute medische aandoening, operatie of alcoholmisbruik. Bij deze patiënten dienen SGLT2-remmers met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Het wordt afgeraden om een behandeling met SGLT2-remmers te herstarten bij patiënten die DKA hebben ervaren tijdens een eerdere behandeling met SGLT2-remmers, tenzij een andere duidelijke predisponerende factor is geïdentificeerd en verholpen.

De veiligheid en werkzaamheid van canagliflozine bij patiënten met type 1-diabetes zijn niet vastgesteld en canagliflozine mag niet worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met type 1-diabetes. Beperkte gegevens uit klinische studies suggereren dat DKA vaak voorkomt als patiënten met type 1-diabetes worden behandeld met SGLT2-remmers.

Verhoogd hematocriet

Een stijging in hematocriet werd waargenomen tijdens behandeling met canagliflozine (zie rubriek 4.8); derhalve dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij patiënten met een reeds verhoogd hematocriet.

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

Oudere patiënten kunnen een groter risico hebben op volumedepletie en hebben een grotere kans te worden behandeld met diuretica en een verminderde nierfunctie te hebben. Bij patiënten van ≥ 75 jaar werd een hogere incidentie gemeld van bijwerkingen die geassocieerd zijn met volumedepletie (bijvoorbeeld houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie). Daarnaast werden bij dergelijke patiënten grotere afnames van de eGFR gemeld (zie de rubrieken 4.2 en 4.8).

Genitale schimmelinfecties

In overeenstemming met het mechanisme van remming van de natriumglucose-co-transporter 2 (SGLT2) met verhoogde glucose-excretie via de urine, werden in klinische studies vulvovaginale candidiasis gemeld bij vrouwen en balanitis of balanoposthitis bij mannen (zie rubriek 4.8). Mannelijke en vrouwelijke patiënten die in het verleden genitale schimmelinfecties hadden gehad, hadden een grotere kans op een infectie. Balanitis of balanoposthitis kwamen vooral voor bij onbesneden mannelijke patiënten. In zeldzame gevallen werd phimosis gemeld en soms werd een circumcisie uitgevoerd. De meerderheid van de genitale schimmelinfecties werd behandeld met topische antimycotische behandelingen, ofwel voorgeschreven door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg ofwel via zelfbehandeling, terwijl de behandeling met Invokana werd voortgezet.

Hartfalen

De ervaring bij *New York Heart Association* (NYHA)-klasse III is beperkt, en er is geen ervaring in klinische studies met canagliflozine bij NYHA-klasse IV.

Laboratoriumuitslagen urine

Als gevolg van het werkingsmechanisme zullen patiënten die canagliflozine gebruiken positief testen op glucose in hun urine.

Lactose-intolerantie

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Diuretica

Canagliflozine kan het effect van diuretica versterken en kan het risico op dehydratie en hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4).

Insuline en insulinesecretagogen

Insuline en insulinesecretagogen, zoals sulfonyleureumderivaten, kunnen hypoglykemie veroorzaken. Daarom kan een lagere dosis insuline of insulinesecretagoog nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verkleinen wanneer deze middelen worden gebruikt in combinatie met canagliflozine (zie de rubrieken 4.2 en 4.8).

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op canagliflozine

Canagliflozine wordt voornamelijk gemetaboliseerd via glucuronideconjugatie, gemedieerd door UDP-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) en 2B4 (UGT2B4). Canagliflozine wordt getransporteerd door P-glycoproteïne (P-gp) en het borstkankerresistentie-eiwit (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Middelen die enzymen induceren (zoals sint-janskruid [*Hypericum perforatum*], rifampicine, barbituraten, fenytoïne, carbamazepine, ritonavir, efavirenz) kunnen een verminderde blootstelling aan canagliflozine veroorzaken. Na gelijktijdige toediening van canagliflozine met rifampicine (dat diverse actieve transporteiwitten en geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceert), werden afnames van de systemische blootstelling (AUC) aan en de piekconcentratie (C_{max}) van canagliflozine waargenomen van respectievelijk 51% en 28%. Deze afnames in blootstelling aan canagliflozine kunnen de werkzaamheid verminderen.

Indien een middel dat deze UGT-enzymen en transporteiwitten induceert gelijktijdig moet worden toegediend met canagliflozine, is het gewenst de bloedglucoseregulatie te monitoren om vast te stellen of de respons op canagliflozine adequaat is. Indien een middel dat deze UGT-enzymen induceert gelijktijdig moet worden toegediend met canagliflozine, kan overwogen worden de dosis te verhogen tot 300 mg eenmaal daags als de patiënten op dat moment canagliflozine 100 mg eenmaal daags verdragen, een eGFR hebben van ≥ 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl van ≥ 60 ml/min, en aanvullende bloedglucoseregulatie nodig hebben. Bij patiënten met een eGFR van 45 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl van 45 ml/min tot < 60 ml/min die canagliflozine 100 mg gebruiken, die gelijktijdige behandeling krijgen met een UGT-enzyminductor en die aanvullende bloedglucoseregulatie nodig hebben, dienen andere bloedglucoseverlagende behandelingen te worden overwogen (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

Colestyramine kan mogelijk de blootstelling aan canagliflozine verminderen. De toediening van canagliflozine dient minstens 1 uur voor of 4-6 uur na toediening van een galzuurbindend middel plaats te vinden, om mogelijke verstoring van de absorptie van deze middelen tot een minimum te beperken.

Interactiestudies suggereren dat de farmacokinetiek van canagliflozine niet verandert door metformine, hydrochloorthiazide, orale anticonceptiva (ethinylestradiol en levonorgestrol), ciclosporine en/of probenecide.

Effecten van canagliflozine op andere geneesmiddelen

Digoxine: De combinatie van canagliflozine 300 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen met een eenmalige dosis digoxine van 0,5 mg, gevolgd door 0,25 mg per dag gedurende 6 dagen, resulteerde in een toename van de AUC van digoxine van 20% en een toename van de C_{max} van digoxine van 36%, waarschijnlijk door remming van P-gp. Waargenomen is dat canagliflozine P-gp *in vitro* remt. Patiënten die digoxine of andere hartglycosiden gebruiken (bijvoorbeeld digitoxine) dienen op de juiste wijze te worden gemonitord.

Dabigatran: Het effect van gelijktijdige toediening van canagliflozine (een zwakke P-gp-remmer) op dabigatranetexilaat (een P-gp-substraat) is niet onderzocht. Aangezien de concentraties van dabigatran in aanwezigheid van canagliflozine verhoogd kunnen zijn, dient monitoring plaats te vinden (controleren op symptomen van bloeding of anemie) als dabigatran wordt gecombineerd met canagliflozine.

Simvastatine: De combinatie van canagliflozine 300 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen met een eenmalige dosis simvastatine (CYP3A4-substraat) van 40 mg resulteerde in een toename van de AUC van simvastatine van 12% en een toename van de C_{max} van simvastatine van 9%. De AUC van simvastatinezuur nam toe met 18% en de C_{max} met 26%. De verhoogde blootstellingen aan simvastatine en simvastatinezuur worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Remming van BCRP door canagliflozine in de darm kan niet worden uitgesloten en derhalve kan verhoogde blootstelling voorkomen aan geneesmiddelen die worden getransporteerd door BCRP, bijvoorbeeld bepaalde statines - zoals rosuvastatine - en bepaalde geneesmiddelen tegen kanker.

In interactiestudies had canagliflozine op *steady-state* geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van metformine, orale anticonceptiva (ethinylestradiol en levonorgestrel), glibenclamide, paracetamol, hydrochloorthiazide of warfarine.

Geneesmiddel/laboratoriumtestverstoring

1,5-AG assay

Stijgingen in glucose-excretie in de urine met Invokana kunnen foutief de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)-waarden verlagen en metingen van 1,5-AG onbetrouwbaar maken bij het bepalen van de bloedglucoseregulatie. Daarom dienen 1,5-AG assays niet te worden gebruikt voor het bepalen van de bloedglucoseregulatie in patiënten die canagliflozine gebruiken. Voor meer details wordt geadviseerd om contact op te nemen met de specifieke fabrikant van het 1,5-AG assay.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van canagliflozine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Canagliflozine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient behandeling met canagliflozine te worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of canagliflozine en/of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat canagliflozine/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden en dat er farmacologische effecten optreden bij jongen die gezoogd worden en bij juveniele ratten die waren blootgesteld aan canagliflozine (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Canagliflozine mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van canagliflozine op de vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht. In dieronderzoeken zijn geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Canagliflozine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten echter worden gewaarschuwd voor het risico op hypoglykemie wanneer canagliflozine wordt gebruikt als *add-on*-therapie met insuline of een insulinesecretagoog, en voor het verhoogde risico op bijwerkingen die gerelateerd zijn aan volumedepletie, zoals houdingsafhankelijke duizeligheid (zie de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van canagliflozine werd beoordeeld bij 10.285 patiënten met type 2-diabetes, waaronder 3.139 patiënten behandeld met canagliflozine 100 mg en 3.506 patiënten met canagliflozine 300 mg, die het geneesmiddel kregen in negen dubbelblinde, gecontroleerde fase III-klinische studies.

De primaire beoordeling van de veiligheid en tolerantie werd uitgevoerd in een *gepoolde* analyse (N = 2.313) van vier 26 weken durende placebogecontroleerde klinische studies (monotherapie en *add-on*-therapie met metformine, metformine en een sulfonylureumderivaat, en metformine en pioglitazon). De bijwerkingen die tijdens de behandeling het vaakst werden gemeld, waren hypoglykemie bij combinatie met insuline of een sulfonylureumderivaat, vulvovaginale candidiasis, urineweginfectie en polyurie of pollakisurie (d.w.z. frequent urineren). Bijwerkingen die leidden tot stopzetting bij $\geq 0,5\%$ van alle met canagliflozine behandelde patiënten in deze studies waren vulvovaginale candidiasis (0,7% van de vrouwelijke patiënten) en balanitis of balanoposthitis (0,5% van de mannelijke patiënten). Aanvullende veiligheidsanalyses (met inbegrip van langetermijngegevens) van gegevens uit het hele canagliflozineprogramma (placebo- en actief gecontroleerde studies) werden uitgevoerd om gemelde bijwerkingen te beoordelen teneinde bijwerkingen vast te stellen (zie tabel 1) (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 1 zijn gebaseerd op de *gepoolde* analyse van de vier hierboven beschreven 26 weken durende placebogecontroleerde studies (n = 2.313). Bijwerkingen gerapporteerd tijdens wereldwijd postmarketinggebruik van canagliflozine zijn ook in deze tabel opgenomen. De onderstaande bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en Systeem/Orgaanklasse (SOK). De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen in tabelvorm (MedDRA) uit placebogecontroleerde studies^a en uit postmarketingervaring

| Systeem/orgaanklasse Frequentie | Bijwerking |
|--|---|
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | |
| zeer vaak | Hypoglykemie in combinatie met insuline of sulfonylureumderivaat |
| soms | Dehydratie* |
| zelden | Diabetische ketoacidose** |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | |
| soms | Duizeligheid houdings-afhankelijk*, syncope* |
| <i>Bloedvataandoeningen</i> | |
| soms | Hypotensie*, orthostatische hypotensie* |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i> | |
| vaak | Constipatie, dorst ^b , nausea |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> | |
| soms | Rash ^c , urticaria |
| niet bekend | Angio-oedeem ^d |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i> | |
| soms | Botbreuk ^e |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> | |
| vaak | Polyurie of pollakisurie ^f , urineweginfectie (pyelonefritis en urosepsis zijn postmarketing gemeld) |
| soms | Nierfalen (voornamelijk in de context van volumedepletie) |
| <i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i> | |
| zeer vaak | Vulvovaginale candidiasis** ^g |
| vaak | Balanitis of balanoposthitis** ^h |

| Onderzoeken | |
|--------------------|---|
| vaak | Dyslipidemie ¹ , hematocriet verhoogd ^{**j} |
| soms | Bloed creatinine verhoogd ^{**k} , bloed ureum verhoogd ^{**l} , bloed kalium verhoogd ^{**m} , bloed fosfaat verhoogd ⁿ |

* Gerelateerd aan volumedepletie; zie rubriek 4.4.

** Zie rubriek 4.4.

^a Veiligheidsdataprotiëlen uit individuele *pivotal* studies (waaronder studies in patiënten met matige nierinsufficiëntie; ouderen [leeftijd ≥ 55 jaar tot ≤ 80 jaar]; patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico) waren over het algemeen consistent met de bijwerkingen die in deze tabel geïdentificeerd worden.^b Dorst omvat de termen dorst, droge mond en polydipsie.

^c Rash omvat de termen rash erythemateus, rash gegeneraliseerd, rash vlekkelig, rash maculopapulair, rash papulair, rash pruritus, pustuleuze rash, en rash vesiculair.

^d Gebaseerd op postmarketingervaring met canagliflozine.

^e Botbreuk werd gerapporteerd in 0,7% en 0,6% voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg, vergeleken met 0,3% voor placebo. Zie de rubriek 'botbreuk' verderop voor aanvullende informatie.

^f Polyurie of pollakisurie omvat de termen polyurie, pollakisurie, dringende urinelozing, nachtelijke mictie, en urine-output verhoogd.

^g Vulvovaginale candidiasis omvat de termen vulvovaginale candidiasis, vulvovaginale mycotische infectie, vulvovaginitis, vaginale infectie, vulvitis, en genitale schimmelinfectie.

^h Balanitis of balanoposthitis omvat de termen balanitis, balanoposthitis, balanitiscandida, en genitale schimmelinfectie.

ⁱ Gemiddelde percentages voor de verhogingen ten opzichte van *baseline* voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg *versus* placebo waren: totaalcholesterol 3,4% en 5,2% *versus* 0,9%; HDL-cholesterol 9,4% en 10,3% *versus* 4,0%; LDL-cholesterol 5,7% en 9,3% *versus* 1,3%; non-HDL-cholesterol 2,2% en 4,4% *versus* 0,7%; triglyceriden 2,4% en 0,0% *versus* 7,6%.

^j Gemiddelde veranderingen ten opzichte van *baseline* in hematocriet waren 2,4% en 2,5% voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg, tegenover 0,0% voor placebo.

^k Gemiddelde percentages veranderingen ten opzichte van *baseline* in creatinine waren 2,8% en 4,0% voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg, tegenover 1,5% voor placebo.

^l Gemiddelde percentages veranderingen ten opzichte van *baseline* in BUN waren 17,1% en 18,0% voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg, tegenover 2,7% voor placebo.

^m Gemiddelde percentages veranderingen ten opzichte van *baseline* in kalium in het bloed waren 0,5% and 1,0% voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg, tegenover 0,6% voor placebo.

ⁿ Gemiddelde percentages veranderingen ten opzichte van *baseline* in serumfosfaat waren 3,6% en 5,1% voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg, tegenover 1,5% voor placebo.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

In de *gepoolde* analyse van de vier 26 weken durende placebogecontroleerde studies was de incidentie van alle bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (bijvoorbeeld houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie, dehydratie, en syncope) 1,2% voor canagliflozine 100 mg, 1,3% voor canagliflozine 300 mg, en 1,1% voor placebo. In de twee actief gecontroleerde studies was de incidentie met Invokana-behandeling vergelijkbaar met de controlegroepen.

In de specifieke cardiovasculaire studie, waarin patiënten in het algemeen ouder waren en een hoger percentage aan diabetescomplicaties hadden, waren de incidenties van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie 2,8% met canagliflozine 100 mg, 4,6% met canagliflozine 300 mg, en 1,9% met placebo.

Om de risicofactoren voor deze bijwerkingen na te gaan werd een uitgebreidere *gepoolde* analyse uitgevoerd van patiënten (N = 9.439) uit acht gecontroleerde fase III-studies met beide doses van canagliflozine. In deze *gepoolde* analyse hadden patiënten op lisdiuretica, patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² en patiënten van ≥ 75 jaar in het algemeen hogere incidenties van deze bijwerkingen. Voor patiënten op lisdiuretica waren de incidenties 3,2% met canagliflozine 100 mg en 8,8% met canagliflozine 300 mg, tegenover 4,7% in de controlegroep. Voor patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² waren de incidenties 4,8% met canagliflozine 100 mg en 8,1% met canagliflozine 300 mg, tegenover 2,6% in de

controlegroep. Bij patiënten van ≥ 75 jaar waren de incidenties 4,9% met canagliflozine 100 mg en 8,7% met canagliflozine 300 mg, tegenover 2,6% in de controlegroep (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

In de specifieke cardiovasculaire studie en de uitgebreidere *gepoolde* analyse was het aantal stopzettingen als gevolg van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie en ernstige bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie met canagliflozine niet verhoogd.

Hypoglykemie bij add-on-therapie met insuline of insuline-secretagogen

De frequentie van hypoglykemie was laag (ongeveer 4%) in alle behandelgroepen, inclusief placebo, bij gebruik als monotherapie of als *add-on*-therapie bij metformine. Als canagliflozine werd toegevoegd aan behandeling met insuline, werd hypoglykemie waargenomen bij respectievelijk 49,3%, 48,2% en 36,8% van de patiënten behandeld met canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo, en kwam ernstige hypoglykemie voor bij 1,8%, 2,7% en 2,5% van de patiënten behandeld met respectievelijk canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo. Als canagliflozine werd toegevoegd aan behandeling met een sulfonylureumderivaat, werd hypoglykemie waargenomen bij respectievelijk 4,1%, 12,5% en 5,8% van de patiënten behandeld met canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo (zie de rubrieken 4.2 en 4.5).

Genitale schimmelinfecties

Vulvovaginale candidiasis (waaronder vulvovaginitis en vulvovaginale mycotische infectie) werd gemeld bij respectievelijk 10,4% en 11,4% van de vrouwelijke patiënten die werden behandeld met canagliflozine 100 mg en canagliflozine 300 mg, tegenover 3,2% bij vrouwelijke patiënten behandeld met placebo. De meeste meldingen van vulvovaginale candidiasis gebeurden tijdens de eerste vier maanden van de behandeling met canagliflozine. Onder vrouwelijke patiënten die canagliflozine gebruikten, kreeg 2,3% meer dan één infectie. In totaal stopte 0,7% van alle vrouwelijke patiënten met canagliflozine vanwege vulvovaginale candidiasis (zie rubriek 4.4).

Candida-balanitis of -balanoposthitis werd gemeld bij respectievelijk 4,2% en 3,7% van de mannelijke patiënten die werden behandeld met canagliflozine 100 mg en canagliflozine 300 mg, tegenover 0,6% bij mannelijke patiënten behandeld met placebo. Onder mannelijke patiënten die canagliflozine gebruikten had 0,9% meer dan één infectie. In totaal stopte 0,5% van de mannelijke patiënten met canagliflozine vanwege candida-balanitis of -balanoposthitis. In zeldzame gevallen werd phimosis gemeld en werd er circumcisie uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Urineweginfecties

Urineweginfecties werden vaker gemeld met canagliflozine 100 mg en 300 mg (respectievelijk 5,9% en 4,3%), tegenover 4,0% met placebo. De meeste infecties waren licht tot matig van aard en het aantal ernstige bijwerkingen nam niet toe. Personen reageerden op de standaardbehandelingen terwijl de behandeling met canagliflozine werd voortgezet.

Botbreuk

In een cardiovasculaire studie bij 4327 patiënten met een bekend of een hoog risico op een cardiovasculaire aandoening waren de incidentiepercentages van botbreuken 1,6, 1,6 en 1,1 per 100 patiëntjaren van blootstelling aan respectievelijk 100 mg canagliflozine, 300 mg canagliflozine en placebo, waarbij de onbalans in breuken aanvankelijk optrad binnen de eerste 26 weken van de behandeling. In andere studies met canagliflozine bij type 2-diabetes, waarin een algemene diabetespopulatie van ongeveer 5800 patiënten werd geïncludeerd, werd geen verschil in risico op breuken waargenomen ten opzichte van controlepatiënten. Na 104 weken behandeling had canagliflozine geen ongunstig effect op de botmineraaldichtheid.

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

In een *gepoolde* analyse van acht placebo-gecontroleerde en actief-gecontroleerde studies was het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten in het algemeen consistent met dat bij jongere patiënten. Patiënten van ≥ 75 jaar hadden een hogere incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (zoals houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie), met incidenties van

4,9%, 8,7% en 2,6% met respectievelijk canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en in de controlegroep. Afnames van de eGFR (-3,6% en -5,2%) werden gemeld met respectievelijk canagliflozine 100 mg en canagliflozine 300 mg, tegenover -3,0% in de controlegroep (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² of CrCl < 60 ml/min)

Patiënten met op *baseline* een eGFR van < 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl van < 60 ml/min hadden een hogere incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (bijvoorbeeld houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie), met incidenties van respectievelijk 4,7%, 8,1% en 1,5% met canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

De algehele incidentie van verhoogde serumkaliumconcentratie was hoger bij patiënten met matige nierinsufficiëntie, met incidenties van respectievelijk 7,5%, 12,3% en 8,1% met canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo. In het algemeen waren de verhogingen van voorbijgaande aard en was er geen specifieke behandeling nodig.

Met beide doses van canagliflozine werden verhogingen van het serumcreatinine van 10-11% en van BUN van ongeveer 12% waargenomen. Het percentage patiënten met grotere afnames van de eGFR (> 30%) op enig moment tijdens de behandeling was respectievelijk 9,3%, 12,2% en 4,9% met canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo. Op het eindpunt van de studie had 3,0% van de patiënten behandeld met Invokana 100 mg, 4,0% met Invokana 300 mg en 3,3% met placebo dergelijke afnames (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In het algemeen werden bij gezonde personen eenmalige doses van canagliflozine tot 1600 mg, en bij patiënten met type 2-diabetes canagliflozine 300 mg tweemaal daags gedurende 12 weken goed getolereerd.

Behandeling

In het geval van een overdosis is het verstandig de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd restant uit het maag-darmkanaal verwijderen, klinische monitoring toepassen en klinische maatregelen nemen indien nodig. Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd tijdens een 4 uur durende hemodialyse. Canagliflozine is naar verwachting niet dialyseerbaar door peritoneaaldialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, overige bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, exclusief insulines. ATC-code: A10BX11

Werkingsmechanisme

Het SGLT2-transporteiwit, dat tot expressie komt in de proximale niertubuli, is verantwoordelijk voor het merendeel van de reabsorptie van gefilterd glucose vanuit het lumen van de tubuli. Aangetoond is

dat patiënten met diabetes verhoogde renale glucosereabsorptie vertonen, hetgeen kan bijdragen tot blijvend verhoogde bloedglucoseconcentraties. Canagliflozine is een remmer van SGLT2, actief na orale inname. Door SGLT2 te remmen, vermindert canagliflozine de reabsorptie van gefilterd glucose en verlaagt het de renale glucosedrempel (*renal threshold for glucose*: RT_G). Dit leidt tot verhoogde glucose-excretie via de urine (UGE), zodat verhoogde plasmaglucoconcentraties bij patiënten met type 2-diabetes door dit insuline-onafhankelijke mechanisme worden verlaagd. De door SGLT2-remming verhoogde UGE resulteert in een osmotische diurese, waarbij het diuretisch effect leidt tot een verlaging van de systolische bloeddruk; de verhoging van de UGE resulteert in een verlies van calorieën en daarmee vermindering van lichaamsgewicht, zoals in studies bij patiënten met type 2-diabetes is aangetoond.

Het directe effect van canagliflozine op de toename van UGE, waardoor het plasmaglucoconcentratie rechtstreeks wordt verlaagd, is onafhankelijk van insuline. In klinische studies met canagliflozine is verbetering waargenomen in de functie van bètacellen, gemeten met 'homeostasis model assessment' (HOMA bètaceel) en een verbeterde insulinesecretie door bètacellen in respons op een gemengde maaltijd.

In fase III-studies leverde toediening van 300 mg canagliflozine voor een maaltijd een grotere afname op van de postprandiale glucose-excursie dan gezien werd met de dosis van 100 mg. Dit effect bij de dosis van 300 mg canagliflozine is mogelijk deels een gevolg van lokale remming van SGLT1 in de darm (een belangrijk glucosetransporteurwit in de darm) gerelateerd aan tijdelijke hoge concentraties van canagliflozine in het darmlumen voordat het geneesmiddel wordt geabsorbeerd (canagliflozine is een laagpotente remmer van het SGLT1-transporteurwit). In studies is met canagliflozine geen glucosemalabsorptie aangetoond.

Farmacodynamische effecten

Na eenmalige en meerdere orale doses van canagliflozine aan patiënten met type 2-diabetes werden dosisafhankelijke afnames van de RT_G en toenames van de UGE waargenomen. Bij patiënten met type 2-diabetes werd in fase I-studies met de dagelijkse dosis van 300 mg - bij een uitgangswaarde van de RT_G van ongeveer 13 mmol/l - een maximale onderdrukking van de gemiddelde 24-uurs- RT_G gezien tot ongeveer 4 mmol/l tot 5 mmol/l. Dit wijst op een laag risico op behandeling-geïnduceerde hypoglykemie. De afnames in RT_G leidden tot verhoogde UGE bij personen met type 2-diabetes die met of 100 mg of 300 mg canagliflozine werden behandeld, variërend van 77 g/dag tot 119 g/dag over alle fase I-studies; de waargenomen UGE vertaalt zich in een verlies van 308 kcal/dag tot 476 kcal/dag. De afnames in RT_G en de toenames in UGE bleven bij patiënten met type 2-diabetes aanwezig over een doseringsperiode van 26 weken. Matige toename van de dagelijkse hoeveelheid urine (over het algemeen < 400 ml -500 ml) werd gezien die na enkele dagen doseringen weer afnam. De excretie van urinezuur via de urine nam door canagliflozine tijdelijk toe (verhoogd met 19% ten opzichte van *baseline* op dag 1, daarna afnemend tot 6% op dag 2 en 1% op dag 13). Dit ging gepaard met een blijvende verlaging van de concentratie urinezuur in serum van ongeveer 20%.

In een studie met eenmalige toediening bij patiënten met type 2-diabetes vertraagde de behandeling met 300 mg vóór een gemengde maaltijd de glucoseabsorptie in de darm en verlaagde de postprandiale glucosewaarde via zowel een renaal als een niet-renaal mechanisme.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal namen 10.285 patiënten met type 2-diabetes deel aan negen dubbelblinde gecontroleerde klinische studies naar de werkzaamheid en de veiligheid, uitgevoerd om de effecten van Invokana op de bloedglucoseregulatie te onderzoeken. De etnische verdeling was 72% blank, 16% Aziatisch, 4% zwart en 8% overig. 16% van de patiënten was van Latijns-Amerikaanse afkomst. Ongeveer 58% van de patiënten was man. Over het geheel genomen was de gemiddelde leeftijd 59,6 jaar (*range* 21 jaar tot 96 jaar), waarvan 3.082 patiënten met een leeftijd van ≥ 65 jaar en 510 patiënten van ≥ 75 jaar. 58% van de patiënten had een *body mass index* (BMI) ≥ 30 kg/m². In het klinische ontwikkelingsprogramma werden 1.085 patiënten onderzocht met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m².

Placebogecontroleerde studies

Canagliflozine werd onderzocht als monotherapie, in duotherapie met metformine, in duotherapie met een sulfonyleureumderivaat, in tripletherapie met metformine en een sulfonyleureumderivaat, in tripletherapie met metformine en pioglitazon en als *add-on*-therapie met insuline (tabel 2). In het algemeen veroorzaakte canagliflozine klinisch en statistisch significante ($p < 0,001$) resultaten ten opzichte van placebo wat betreft de bloedglucoseregulatie, waaronder HbA_{1c}, het percentage patiënten dat een HbA_{1c} < 7% bereikte, verandering in nuchter plasmaglucozewaarde (FPG) vanaf *baseline* en 2-uur postprandiaal glucose (PPG). Daarnaast werden afnames van het lichaamsgewicht en van de systolische bloeddruk waargenomen ten opzichte van placebo.

Tabel 2: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit placebogecontroleerde klinische studies^a

| Monotherapie (26 weken) | | | |
|---|--|--------------------------------------|---|
| | Canagliflozine | | Placebo (N = 192) |
| | 100 mg (N = 195) | 300 mg (N = 197) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) | 8,06 | 8,01 | 7,97 |
| Verandering ten opzichte van <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -0,77 | -1,03 | 0,14 |
| Verschil ten opzichte van placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -0,91 ^b (-1,09; -0,73) | -1,16 ^b (-1,34; -0,98) | N.v.t. ^c |
| % patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikt | 44,5 ^b | 62,4 ^b | 20,6 |
| Lichaamsgewicht | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg | 85,9 | 86,9 | 87,5 |
| % verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -2,8 | -3,9 | -0,6 |
| Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -2,2 ^b (-2,9; -1,6) | -3,3 ^b (-4,0; -2,6) | N.v.t. ^c |
| Duotherapie met metformine (26 weken) | | | |
| | Canagliflozine + metformine | | Placebo + metformine (N = 183) |
| | 100 mg (N = 368) | 300 mg (N = 367) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) | 7,94 | 7,95 | 7,96 |
| Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -0,79 | -0,94 | -0,17 |
| Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -0,62 ^b (-0,76; -0,48) | -0,77 ^b (-0,91; -0,64) | N.v.t. |
| % patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikt | 45,5 ^b | 57,8 ^b | 29,8 |
| Lichaamsgewicht | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg | 88,7 | 85,4 | 86,7 |
| % verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -3,7 | -4,2 | -1,2 |
| Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -2,5 ^b (-3,1; -1,9) | -2,9 ^b (-3,5; -2,3) | N.v.t. ^c |
| Tripletherapie met metformine en sulfonyleureumderivaat (26 weken) | | | |
| | Canagliflozine + metformine en sulfonyleureumderivaat | | Placebo + metformine en sulfonyleureum- derivaat (N = 156) |
| | 100 mg (N = 157) | 300 mg (N = 156) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) | 8,13 | 8,13 | 8,12 |

| | | | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -0,85 | -1,06 | -0,13 |
| Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -0,71 ^b (-0,90; -0,52) | -0,92 ^b (-1,11; -0,73) | N.v.t. ^c |
| % patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikt | 43,2 ^b | 56,6 ^b | 18,0 |
| Lichaamsgewicht | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg | 93,5 | 93,5 | 90,8 |
| % verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -2,1 | -2,6 | -0,7 |
| Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -1,4 ^b (-2,1; -0,7) | -2,0 ^b (-2,7; -1,3) | N.v.t. ^c |
| Add-on-therapie bij insuline^d (18 weken) | | | |
| | Canagliflozine + insuline | | Placebo + insuline (N = 565) |
| | 100 mg (N = 566) | 300 mg (N = 587) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) | 8,33 | 8,27 | 8,20 |
| Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -0,63 | -0,72 | 0,01 |
| Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (97,5%-BI) | -0,65 ^b (-0,73; -0,56) | -0,73 ^b (-0,82; -0,65) | N.v.t. ^c |
| % patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikt | 19,8 ^b | 24,7 ^b | 7,7 |
| Lichaamsgewicht | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg | 96,9 | 96,7 | 97,7 |
| % verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -1,8 | -2,3 | 0,1 |
| Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (97,5%-BI) | -1,9 ^b (-2,2; -1,5) | -2,4 ^b (-2,8; -2,0) | N.v.t. ^c |

^a *Intent-to-treat* populatie met gebruik van de laatste waarneming in de studie voorafgaande aan *rescue therapy* voor bloedglucoseregulatie.

^b $p < 0,001$ t.o.v. placebo.

^c N.v.t.: Niet van toepassing

^d Canagliflozine als *add-on-therapie* bij insuline (met of zonder andere bloedglucoseverlagende medicatie).

In aanvulling op de hierboven weergegeven studies waren de resultaten betreffende de werkzaamheid op de bloedglucoseconcentraties, waargenomen in een substudie met duotherapie met een sulfonylureumderivaat van 18 weken en in een studie met tripletherapie met metformine en pioglitazon van 26 weken in het algemeen vergelijkbaar met die waargenomen in andere studies.

Actief-gecontroleerde studies

Canagliflozine werd vergeleken met glibepiride als duotherapie met metformine en vergeleken met sitagliptine als tripletherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat (tabel 3). In vergelijking met glibepiride veroorzaakte canagliflozine 100 mg als duotherapie met metformine vergelijkbare afnames van HbA_{1c} ten opzichte van *baseline* en 300 mg veroorzaakte superieure ($p < 0,05$) afnames van de HbA_{1c}, hetgeen een bewijs is van non-inferioriteit. Een lager percentage van patiënten behandeld met canagliflozine 100 mg (5,6%) en canagliflozine 300 mg (4,9%) had minstens één episode of voorval van hypoglykemie over een periode van 52 behandelweken in vergelijking met de groep behandeld met glibepiride (34,2%). In een studie waarin canagliflozine 300 mg werd vergeleken met sitagliptine 100 mg in tripletherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat, toonde canagliflozine een non-inferieure ($p < 0,05$) en een superieure ($p < 0,05$) afname in HbA_{1c} in vergelijking met sitagliptine. De incidentie van hypoglykemie-episodes of -voorvallen met canagliflozine 300 mg en sitagliptine 100 mg was respectievelijk 40,7% en 43,2%. In vergelijking met zowel glibepiride als sitagliptine werden significante verbeteringen van het lichaamsgewicht en afnames van de systolische bloeddruk gezien.

Tabel 3: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit actief-gecontroleerde klinische studies^a

| Vergelijking met glimepiride als duotherapie met metformine (52 weken) | | | |
|--|--|--------------------------------------|--|
| | Canagliflozine + metformine | | Glimepiride (getitreerd) + metformine (N = 482) |
| | 100 mg (N = 483) | 300 mg (N = 485) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) | 7,78 | 7,79 | 7,83 |
| Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -0,82 | -0,93 | -0,81 |
| Vershil t.o.v. glimepiride (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -0,01 ^b (-0,11; 0,09) | -0,12 ^b (-0,22; -0,02) | N.v.t. ^c |
| % patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikt | 53,6 | 60,1 | 55,8 |
| Lichaamsgewicht | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg | 86,8 | 86,6 | 86,6 |
| % verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -4,2 | -4,7 | 1,0 |
| Vershil t.o.v. glimepiride (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -5,2 ^b (-5,7; -4,7) | -5,7 ^b (-6,2; -5,1) | N.v.t. ^c |
| Vergelijking met sitagliptine als tripletherapie met metformine en sulfonylureumderivaat (52 weken) | | | |
| | Canagliflozine 300 mg + metformine en sulfonylureumderivaat (N = 377) | | Sitagliptine 100 mg + metformine en sulfonylureumderivaat (N = 378) |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) | 8,12 | | 8,13 |
| Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -1,03 | | -0,66 |
| Vershil t.o.v. sitagliptine (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -0,37 ^b (-0,50; -0,25) | | N.v.t. ^c |
| % patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikt | 47,6 | | 35,3 |
| Lichaamsgewicht | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg | 87,6 | | 89,6 |
| % verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -2,5 | | 0,3 |
| Vershil t.o.v. sitagliptine (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -2,8 ^d (-3,3; -2,2) | | N.v.t. ^c |

^a *Intent-to-treat* populatie met gebruik van de laatste waarneming in de studie voorafgaande aan *rescue* behandeling voor bloedglucoseregulatie.

^b $p < 0,05$.

^c N.v.t.: Niet van toepassing.

^d $p < 0,001$.

Bijzondere populaties

In drie studies uitgevoerd bij bijzondere populaties (oudere patiënten, patiënten met een eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 50 ml/min/1,73 m² en patiënten met (hoog risico op) een cardiovasculaire aandoening), werd canagliflozine toegevoegd aan de huidige stabiele diabetesbehandelingen van de patiënt (dieet, monotherapie of combinatietherapie).

Oudere patiënten

In totaal namen 714 patiënten met een leeftijd van ≥ 55 jaar tot ≤ 80 jaar (227 patiënten in de leeftijd 65 jaar tot < 75 jaar en 46 patiënten in de leeftijd 75 jaar tot ≤ 80 jaar) met inadequate

bloedglucoseregulatie op hun huidige diabetesbehandeling (bloedglucoseverlagende geneesmiddelen en/of dieet en lichaamsbeweging) deel aan een dubbelblinde placebogecontroleerde studie die 26 weken duurde. Er werden in vergelijking met placebo statistisch significante ($p < 0,001$) veranderingen waargenomen ten opzichte van de *baseline* HbA_{1c} van -0,57% en -0,70% voor respectievelijk 100 mg en 300 mg (zie de rubrieken 4.2 en 4.8).

Patiënten met een eGFR van 45 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m²

In een *gepoolde* analyse van patiënten (N = 721) met op *baseline* een eGFR van 45 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m², bood canagliflozine een klinisch relevante afname van de HbA_{1c} in vergelijking met placebo, met -0,47% voor canagliflozine 100 mg en -0,52% voor canagliflozine 300 mg. Patiënten met een *baseline*-eGFR van 45 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² behandeld met canagliflozine 100 mg en 300 mg vertoonden gemiddelde verbeteringen in percentage verandering van het lichaamsgewicht ten opzichte van placebo van respectievelijk -1,8% en -2,0%.

Het merendeel van de patiënten met een *baseline*-eGFR van 45 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² stonden op insuline en/of een sulfonylureumderivaat (85% [614/721]). In overeenstemming met de verwachte toename van hypoglykemie als een geneesmiddel dat niet is geassocieerd met hypoglykemie wordt toegevoegd aan insuline en/of een sulfonylureumderivaat, werd een toename van het aantal episodes/voorvallen van hypoglykemie gezien als canagliflozine werd toegevoegd aan insuline en/of een sulfonylureumderivaat (zie rubriek 4.8).

Nuchter plasmagluucose

In vier placebo-gecontroleerde studies resulteerde behandeling met canagliflozine als monotherapie of als *add-on*-therapie bij één of twee orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen in vergelijking met placebo in gemiddelde veranderingen vanaf *baseline* in nuchter plasmagluucose (*fasting plasma glucose: FPG*) van -1,2 mmol/l tot -1,9 mmol/l voor canagliflozine 100 mg en -1,9 mmol/l tot -2,4 mmol/l voor canagliflozine 300 mg. Deze afnames bleven aanwezig gedurende de behandelperiode en waren bijna maximaal na de eerste behandeldag.

Postprandiale glucose

Met een gemengde maaltijd als prikkel verlaagde canagliflozine als monotherapie of als *add-on*-therapie bij één of twee orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen de postprandiale glucosespiegel (PPG) ten opzichte van *baseline* in vergelijking met placebo van -1,5 mmol/l tot -2,7 mmol/l voor canagliflozine 100 mg en van -2,1 mmol/l tot -3,5 mmol/l voor 300 mg, als gevolg van verlaging van de glucoseconcentratie voor de maaltijd en verminderde postprandiale glucose-excursies.

Lichaamsgewicht

Canagliflozine 100 mg en 300 mg als monotherapie en als tweevoudige of drievoudige *add-on*-therapie resulteerden in statistisch significante afnames in het percentage lichaamsgewicht op 26 weken ten opzichte van placebo. In twee 52 weken actief-gecontroleerde studies, waarin canagliflozine werd vergeleken met glimepiride en sitagliptine, waren aanhoudende en statistisch significante gemiddelde afnames in het percentage van het lichaamsgewicht voor canagliflozine als *add-on*-behandeling bij metformine respectievelijk -4,2% en -4,7% voor canagliflozine 100 mg en 300 mg in vergelijking met de combinatie glimepiride en metformine (1,0%) en -2,5% voor canagliflozine 300 mg in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat in vergelijking met sitagliptine in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat (0,3%).

Een subset van patiënten (N = 208) uit de actief-gecontroleerde duotherapiestudie met metformine die 'dual-energy X-ray'-absorptiometrie (DEXA) en abdominale CT-scans ondergingen om de lichaamssamenstelling te evalueren toonde aan dat ongeveer twee derde van het gewichtsverlies geassocieerd met canagliflozine een gevolg was van verlies van vetmassa, waarbij vergelijkbare hoeveelheden visceraal en abdominaal subcutaan vet werden verloren. Uit de klinische studie bij oudere patiënten namen 211 patiënten deel aan een substudie naar de lichaamssamenstelling met behulp van DEXA-lichaamssamenstellingsanalyse. Dit toonde aan dat in vergelijking met placebo ongeveer twee derde van het gewichtsverlies met canagliflozine een gevolg was van verlies van

vetmassa. Er waren geen betekenisvolle veranderingen in de botdichtheid in trabeculaire en corticale regio's.

Cardiovasculaire veiligheid

In de fase II- en III-klinische studies bij 9.632 patiënten met type 2-diabetes werd een van tevoren gespecificeerde interim meta-analyse uitgevoerd naar voorvallen die waren gespecificeerd als grote cardiovasculaire voorvallen. Hierin hadden 4.327 patiënten (44,9%) een cardiovasculaire aandoening of een hoog risico op een cardiovasculaire aandoening. Zij nemen deel aan een nog lopende cardiovasculaire studie. De *hazard ratio* voor het samengestelde primaire eindpunt (tijd tot een *event* van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal herseninfarct, niet-fataal myocardinfarct en onstabiele angina pectoris waarvoor hospitalisatie nodig is) was voor canagliflozine (beide doses *gepooled*) *versus* de gecombineerde actieve en placebo controlegroepen 0,91 (95%-BI: 0,68; 1,22). Daarom was er geen bewijs van een toename in cardiovasculair risico met canagliflozine ten opzichte van de comparators. De *hazard ratio*'s voor de doses van 100 mg en 300 mg waren vergelijkbaar.

Bloeddruk

In placebogecontroleerde studies resulteerde behandeling met canagliflozine 100 mg en 300 mg in gemiddelde verlagingen van de systolische bloeddruk van respectievelijk -3,9 mmHg en -5,3 mmHg, tegenover -0,1 mmHg bij placebo, en in een geringer effect op de diastolische bloeddruk, met gemiddelde veranderingen voor canagliflozine 100 mg en 300 mg van respectievelijk -2,1 mmHg en -2,5 mmHg, tegenover -0,3 mmHg voor placebo. Er was geen noemenswaardige verandering in de hartfrequentie.

Patiënten met op baseline $HbA_{1c} > 10\%$ tot $\leq 12\%$

Een substudie bij patiënten met een *baseline*- HbA_{1c} van $> 10\%$ tot $\leq 12\%$, met canagliflozine als monotherapie, resulteerde in verlagingen in HbA_{1c} ten opzichte van *baseline* (niet gecorrigeerd voor placebo) van respectievelijk -2,13% en -2,56% voor canagliflozine 100 mg en 300 mg.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met canagliflozine in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met type 2-diabetes (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van canagliflozine is in essentie gelijk voor gezonde personen en patiënten met type 2-diabetes. Na een eenmalige orale toediening van 100 mg en 300 mg aan gezonde personen werd canagliflozine snel geabsorbeerd, met piekplasmaconcentraties (mediane T_{max}) optredend 1 uur tot 2 uur na toediening. Plasma- C_{max} en AUC van canagliflozine namen toe, proportioneel aan de dosis van 50 mg tot 300 mg. De schijnbare terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) (uitgedrukt als gemiddelde \pm standaarddeviatie) was $10,6 \pm 2,13$ uur en $13,1 \pm 3,28$ uur voor de doses van respectievelijk 100 mg en 300 mg. De *steady-state* werd bereikt na 4 dagen tot 5 dagen na eenmaal daagse toediening van canagliflozine 100 mg tot 300 mg. Canagliflozine vertoont geen tijdsafhankelijke farmacokinetiek en accumuleerde in plasma tot 36% na meerdere doses van 100 mg en 300 mg.

Absorptie

De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid van canagliflozine is ongeveer 65%. Gelijkijdige inname van canagliflozine met een maaltijd met veel vet had geen effect op de farmacokinetiek van canagliflozine; derhalve mag Invokana met of zonder voedsel worden ingenomen. Echter, op basis van het potentieel om de postprandiale plasmaglucosexkursies te verminderen als gevolg van vertraagde glucose-absorptie in de darm wordt aanbevolen dat Invokana wordt ingenomen voor de eerste maaltijd van de dag (zie de rubrieken 4.2 en 5.1).

Distributie

Het gemiddelde *steady-state* distributievolume van canagliflozine na een eenmalige intraveneuze infusie bij gezonde personen was 119 liter. Dit geeft aan dat er een uitgebreide weefseldistributie is. Canagliflozine wordt in hoge mate gebonden aan plasmaeiwitten (99%), voornamelijk aan albumine. De eiwitbinding is onafhankelijk van de plasmaconcentraties van canagliflozine. De plasma-eiwitbinding wordt niet in relevante mate veranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie.

Biotransformatie

O-glucuronidering is de belangrijkste metabole eliminatieroute voor canagliflozine. Canagliflozine wordt vooral gegluconideerd door UGT1A9 en UGT2B4 tot twee inactieve *O*-glucuronidemetabolieten. CYP3A4-gemedieerd (oxidatief) metabolisme van canagliflozine is bij mensen minimaal (ongeveer 7%).

In *in-vitro*-studies veroorzaakte canagliflozine in hogere dan therapeutische concentraties noch remming van cytochroom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, of CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, noch inductie van CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* werd geen klinisch relevant effect geconstateerd van CYP3A4 (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Na toediening van een eenmalige orale dosis [¹⁴C]canagliflozine aan gezonde personen, werd respectievelijk 41,5%, 7,0% en 3,2% van de toegediende radioactieve dosis in de feces teruggevonden als canagliflozine, een gehydroxyleerde metaboliet en een *O*-glucuronidemetaboliet. De enterohepatische circulatie van canagliflozine was verwaarloosbaar.

Ongeveer 33% van de toegediende radioactieve dosis werd uitgescheiden in de urine, voornamelijk als *O*-glucuronidemetabolieten (30,5%). Minder dan 1% van de dosis werd in de urine uitgescheiden als onveranderd canagliflozine. De renale klaring van canagliflozine 100 mg en 300 mg varieerde van 1,30 ml/min tot 1,55 ml/min.

Canagliflozine is een stof met geringe klaring, met een gemiddelde systemische klaring van ongeveer 192 ml/min bij gezonde personen na intraveneuze toediening.

Bijzondere populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

Een open-labelstudie met eenmalige toediening onderzocht de farmacokinetiek van canagliflozine 200 mg bij personen met diverse gradaties van nierinsufficiëntie (geklasseerd naar CrCl op basis van de Cockcroft-Gault-vergelijking) in vergelijking met gezonde personen. In de studie werden 8 personen met een normale nierfunctie opgenomen (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 personen met een lichte nierinsufficiëntie (CrCl 50 ml/min tot < 80 ml/min), 8 personen met matige nierinsufficiëntie (CrCl 30 ml/min tot < 50 ml/min) en 8 personen met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min), evenals 8 personen met terminaal nierfalen op hemodialyse.

De C_{max} van canagliflozine was met 13%, 29% en 29% matig verhoogd bij personen met respectievelijk licht, matig en ernstig renaal falen, maar bij personen op hemodialyse niet. In vergelijking met gezonde personen, was de plasma-AUC van canagliflozine met ongeveer 17%, 63% en 50% verhoogd bij personen met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie, maar was voor personen met terminaal nierfalen en gezonde personen gelijk.

Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd door hemodialyse.

Patiënten met leverinsufficiëntie

In vergelijking met personen met een normale leverfunctie waren de geometrische gemiddelde ratio's voor C_{\max} en AUC_{∞} van canagliflozine na toediening van een eenmalige dosis van 300 mg canagliflozine respectievelijk 107% en 110% bij personen met Child-Pugh klasse A (lichte leverinsufficiëntie) en 96% en 111% bij personen met Child-Pugh klasse B (matige leverinsufficiëntie).

Deze verschillen worden niet als klinisch relevant beschouwd. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met Child-Pugh klasse C (ernstige) leverinsufficiëntie.

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

Op basis van een populatie-farmacokinetische analyse heeft leeftijd geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van canagliflozine (zie de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de farmacokinetische kenmerken van canagliflozine bij pediatriese patiënten.

Andere bijzondere populaties

Farmacogenetica

Zowel UGT1A9 als UGT2B4 kunnen genetische polymorfismen vertonen. In een *gepoolde* analyse van klinische gegevens werden toenames van de AUC van canagliflozine waargenomen van 26% bij UGT1A9*1/*3-dragers en 18% bij UGT2B4*2/*2-dragers. Deze toenames van de blootstelling aan canagliflozine zijn naar verwachting niet klinisch relevant. Het effect van homozygoot zijn (UGT1A9*3/*3, frequentie < 0,1%) is waarschijnlijk duidelijker, maar is niet onderzocht.

Geslacht, ras/ethniciteit of *body mass index* hadden op basis van een populatie-farmacokinetische analyse geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van canagliflozine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Canagliflozine vertoonde bij de rat geen effecten op de vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling bij blootstellingen tot 19 maal de blootstelling bij de mens bij de maximale aanbevolen dosis voor de mens (*Maximum Recommended Human Dose*: MRHD).

In een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten werden vertragingen gezien in de ossificatie van de metatarsalia bij systemische blootstellingsniveaus die 73 maal en 19 maal hoger waren dan de klinische blootstelling bij de doses van 100 mg en 300 mg. Het is onbekend of vertragingen van de ossificatie kunnen worden toegeschreven aan de bij volwassen ratten waargenomen effecten van canagliflozine op de calciumhomeostase. Vertraging in de ossificatie werd ook geconstateerd bij de combinatie van canagliflozine en metformine. Deze vertragingen waren bij blootstellingen aan canagliflozine van 43 maal en 12 maal hoger dan de klinische blootstellingen bij doses van 100 mg en 300 mg meer uitgesproken dan bij metformine alleen.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling veroorzaakte canagliflozine toegediend aan vrouwelijke ratten vanaf dag 6 van de dracht tot dag 20 van de lactatie verlaagde lichaamsgewichten bij de mannelijke en vrouwelijke nakomelingen in doseringen van > 30 mg/kg/dag die toxisch waren voor de moeder (blootstellingen $\geq 5,9$ maal de blootstelling aan canagliflozine bij de mens bij de maximale aanbevolen doseringen bij de mens [MRHD]). De toxiciteit bij de moeder was beperkt tot verminderde toename van het lichaamsgewicht.

Een onderzoek met juveniele ratten die van dag 1 t/m dag 90 canagliflozine toegediend kregen, vertoonde geen verhoogde gevoeligheid in vergelijking met de effecten waargenomen bij volwassen

ratten. Er werd echter dilatatie van het nierbekken waargenomen, met een ‘*No Observed Effect Level*’ (NOEL) bij blootstellingen van 2,4 maal en 0,6 maal de klinische blootstellingen aan respectievelijk doses van 100 mg en 300 mg. Dit effect was niet volledig reversibel binnen de herstelperiode van ongeveer een maand. Hoogstwaarschijnlijk kunnen de persisterende bevindingen in de nieren van juveniele ratten worden toegeschreven aan een verminderd vermogen van de zich ontwikkelende rattennier om de door canagliflozine verhoogde volumes urine te verwerken, aangezien functionele ontwikkeling van de rattennier nog doorgaat tot de leeftijd van 6 weken.

In een onderzoek van twee jaar met doses van 10, 30 en 100 mg/kg veroorzaakte canagliflozine geen verhoging van de incidentie van tumoren bij mannelijke en vrouwelijke muizen. De hoogste dosis van 100 mg/kg leverde een dosis van 14 maal de klinische dosis van 300 mg, op basis van de AUC-blootstelling. Canagliflozine verhoogde de incidentie van Leydig-celtumoren in de testes bij mannelijke ratten in alle geteste doses (10, 30 en 100 mg/kg); de laagste dosis van 10 mg/kg is ongeveer 1,5 maal de klinische dosis van 300 mg, op basis van de AUC-blootstelling. De hogere doses van canagliflozine (100 mg/kg) veroorzaakten bij mannelijke en vrouwelijke ratten een verhoogde incidentie van feochromocytomen en tumoren van de niertubuli. Op basis van de AUC-blootstelling is de NOEL van 30 mg/kg/dag voor feochromocytomen en tumoren van de niertubuli ongeveer 4,5 maal de blootstelling bij de dagelijkse klinische dosis van 300 mg. Op basis van preklinische en klinische mechanistische studies worden Leydig-celtumoren, tumoren van de niertubuli en feochromocytomen beschouwd als specifiek voor de rat. Door canagliflozine geïnduceerde tumoren van de niertubuli en feochromocytomen bij ratten blijken te worden veroorzaakt door malabsorptie van koolhydraten als gevolg van remmende activiteit van canagliflozine op SGLT1 in de darm bij ratten; mechanistisch klinisch onderzoek heeft bij mensen geen koolhydraatmalabsorptie aangetoond bij doses van canagliflozine tot 2 maal de maximale aanbevolen klinische dosis. De Leydig-celtumoren worden in verband gebracht met een toename van luteïniserend hormoon (LH), een bekend mechanisme van vorming van Leydig-celtumoren bij ratten. In een 12 weken durende klinische studie nam ongestimuleerd LH niet toe bij mannelijke patiënten die werden behandeld met canagliflozine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Watervrij lactose
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde blister van polyvinylchloride/aluminium (PVC/Alu), geschikt voor eenheidsaflevering. Verpakkingen van 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Invokana 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 300 mg canagliflozine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 117,78 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

De tablet is wit, capsulevormig, ongeveer 17 mm lang, met onmiddellijke afgifte en filmomhuld, met aan de ene zijde 'CFZ' en aan de andere zijde '300'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Invokana is geïndiceerd bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met type 2-diabetes mellitus om de bloedglucoseregulatie te verbeteren als:

Monotherapie

Wanneer enkel dieet en lichaamsbeweging geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geeft bij patiënten voor wie het gebruik van metformine ongeschikt wordt geacht wegens intolerantie of contra-indicaties.

Add-on-therapie

Add-on-therapie met andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen inclusief insuline, wanneer deze, samen met dieet en lichaamsbeweging, geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geven (zie de rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor beschikbare gegevens over verschillende add-on-therapieën).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen startdosering van canagliflozine is 100 mg eenmaal daags. Bij patiënten die canagliflozine 100 mg eenmaal daags verdragen en die een eGFR hebben van ≥ 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl van ≥ 60 ml/min en die een striktere bloedglucoseregulatie nodig hebben, kan de dosis worden verhoogd tot 300 mg oraal eenmaal daags (zie hieronder en zie rubriek 4.4).

Men dient voorzichtig te zijn als de dosis wordt verhoogd bij patiënten met een leeftijd van ≥ 75 jaar, patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of andere patiënten voor wie de aanvankelijke diurese die door canagliflozine wordt geïnduceerd, een risico betekent (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met aantoonbare volumedepletie wordt aangeraden deze toestand te corrigeren voordat met canagliflozine wordt begonnen (zie rubriek 4.4).

Als canagliflozine wordt gebruikt als *add-on*-therapie bij insuline of een insulinesecretagoog (bijvoorbeeld een sulfonyleureumderivaat), kan een lagere dosis van insuline of het insulinesecretagoog worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verlagen (zie de rubrieken 4.5 en 4.8).

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

Men dient rekening te houden met de nierfunctie en het risico op volumedepletie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een eGFR van $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tot $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ of een CrCl van 60 ml/min tot $< 90 \text{ ml/min}$ is geen dosisaanpassing nodig.

Canagliflozine dient niet te worden gestart bij patiënten met een eGFR van $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ of een CrCl van $< 60 \text{ ml/min}$. Bij patiënten die canagliflozine verdragen en van wie de eGFR aanhoudend lager wordt dan $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ of de CrCl lager wordt dan 60 ml/min , dient de dosis canagliflozine te worden aangepast naar 100 mg eenmaal daags, of daarop te worden gehandhaafd. Canagliflozine dient te worden gestopt als de eGFR blijvend lager is dan $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ is of als de CrCl blijvend lager is dan 45 ml/min (zie de rubrieken 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

Canagliflozine mag ook niet worden gebruikt bij patiënten met terminaal nierfalen (*end stage renal disease*; ESRD) of bij dialysepatiënten, aangezien het bij dergelijke populaties naar verwachting niet werkzaam is (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie.

Canagliflozine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en gebruik bij deze patiënten wordt niet aangeraden (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van canagliflozine bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Invokana dient eenmaal per dag oraal te worden ingenomen, bij voorkeur voor de eerste maaltijd van de dag. Tabletten dienen in hun geheel te worden ingeslikt.

Als er een dosis is gemist, dient deze te worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt; men mag echter niet op een en dezelfde dag een dubbele dosis nemen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Invokana is niet onderzocht bij patiënten met type 1-diabetes en gebruik bij deze patiënten wordt daarom niet aangeraden.

Invokana mag niet worden gebruikt voor de behandeling van diabetische ketoacidose aangezien het in deze situatie niet werkzaam is.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

De werkzaamheid van canagliflozine is afhankelijk van de nierfunctie en de werkzaamheid is verminderd bij patiënten die matige nierinsufficiëntie hebben en waarschijnlijk afwezig bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een eGFR van < 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl van < 60 ml/min werd een hogere incidentie gemeld van bijwerkingen geassocieerd met volumedepletie (bijvoorbeeld houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie), in het bijzonder bij de 300 mg dosis. Daarnaast werden bij dergelijke patiënten meer gevallen gerapporteerd van verhoogd kalium en sterkere verhogingen van serumcreatinine en bloed-ureum-stikstof (*blood urea nitrogen*, BUN) (zie rubriek 4.8).

Derhalve dient de canagliflozine dosis beperkt te worden tot 100 mg eenmaal daags bij patiënten met een eGFR van < 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl < 60 ml/min en dient canagliflozine niet te worden gebruikt bij patiënten met een eGFR van < 45 ml/min/1,73 m² of een CrCl van < 45 ml/min (zie rubriek 4.2). Canagliflozine is niet onderzocht bij ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m² of een CrCl < 30 ml/min) of terminaal nierfalen.

Aangeraden wordt de nierfunctie als volgt te monitoren:

- Voordat gestart wordt met canagliflozine en daarna ten minste jaarlijks (zie de rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2)
- Voordat gestart wordt met gelijktijdig te gebruiken geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen en periodiek daarna
- Voor een nierfunctie die 'matige nierinsufficiëntie' nadert, minstens twee- tot viermaal per jaar. Als de nierfunctie blijvend onder een eGFR van 45 ml/min/1,73 m² of een CrCl van < 45 ml/min daalt, dient de behandeling met canagliflozine te worden gestopt.

Gebruik bij patiënten met een risico op bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

Als gevolg van het werkingsmechanisme induceert canagliflozine een osmotische diurese door verhoging van de glucose-excretie in de urine (*urinary glucose excretion*, UGE). Dit kan het intravasculair volume en de bloeddruk verlagen (zie rubriek 5.1). In gecontroleerde klinische studies met canagliflozine werd een toename van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (bijvoorbeeld houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, of hypotensie) vaker gezien met de dosis van 300 mg, het vaakst optredend in de eerste drie maanden (zie rubriek 4.8).

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten voor wie een door canagliflozine geïnduceerde bloeddrukdaling een risico kan vormen, zoals patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, patiënten met een eGFR van < 60 ml/min/1,73 m², patiënten die antihypertensiva gebruiken met hypotensie in de medische voorgeschiedenis, patiënten op diuretica, of oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar) (zie de rubrieken 4.2 en 4.8).

Als gevolg van volumedepletie werden doorgaans geringe gemiddelde afnames van de eGFR gezien binnen de eerste 6 weken na het opstarten van de behandeling met canagliflozine. Bij patiënten die gevoeliger zijn voor grotere afnames van het intravasculair volume, zoals hierboven beschreven,

werden soms grotere afnames van de eGFR gezien (> 30%), waarna de eGFR weer verbeterde. Zelden moest de behandeling met canagliflozine hiervoor worden onderbroken (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen het advies te krijgen om symptomen van volumedepletie te melden. Canagliflozine wordt niet aanbevolen bij patiënten die lisdiuretica krijgen (zie rubriek 4.5) of met volumedepletie, bijvoorbeeld als gevolg van acute ziekte (zoals een maag-darmaandoening).

Voor patiënten die canagliflozine krijgen wordt, in het geval van bijkomende aandoeningen die tot volumedepletie kunnen leiden (zoals een maag-darmaandoening), zorgvuldige monitoring aangeraden van hun volumestatus (bijvoorbeeld met lichamelijk onderzoek, bloeddrukmetingen, laboratoriumonderzoek waaronder nierfunctieonderzoek) en de serumelektrolyten. Bij patiënten die tijdens behandeling met canagliflozine volumedepletie ontwikkelen kan een tijdelijke onderbreking van de behandeling met canagliflozine worden overwogen tot de toestand is gecorrigeerd. In geval van onderbreking dient aandacht te worden besteed aan een frequentere controle van de glucosespiegel.

Diabetische ketoacidose

Zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA), waaronder levensbedreigende gevallen, zijn gemeld in klinische studies en postmarketing bij patiënten die werden behandeld met SGLT2-remmers, waaronder canagliflozine. Bij een aantal van deze meldingen presenteerde de aandoening zich atypisch met alleen matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of er een grotere kans is op het optreden van DKA bij hogere doses van canagliflozine.

In het geval van niet-specifieke symptomen zoals nausea, braken, anorexie, buikpijn, overmatige dorst, ademhalingsmoeilijkheden, verwardheid, ongewone vermoeidheid of slaperigheid moet rekening worden gehouden met het risico op diabetische ketoacidose. Indien deze symptomen optreden, dienen patiënten onmiddellijk te worden gecontroleerd op ketoacidose, ongeacht de bloedglucosewaarde.

Bij patiënten bij wie DKA wordt vermoed of gediagnosticeerd, dient behandeling met canagliflozine onmiddellijk te worden gestaakt.

Bij patiënten die gehospitaliseerd zijn voor grote chirurgische ingrepen of ernstige acute medische aandoeningen dient de behandeling te worden onderbroken. In beide gevallen kan de behandeling met canagliflozine opnieuw worden gestart als de toestand van de patiënt gestabiliseerd is.

Voor aanvang van de behandeling met canagliflozine dienen patiëntgebonden factoren die predisponerend zijn voor ketoacidose in aanmerking te worden genomen.

Patiënten die een hoger risico kunnen hebben op DKA zijn onder andere patiënten met een lage bètacelfunctiereserve (bijv. patiënten met diabetes type 2 met lage C-peptide of latente auto-immun diabetes bij volwassenen (LADA) of patiënten met een geschiedenis van pancreatitis), patiënten met aandoeningen die leiden tot beperkte inname van voedsel of ernstige uitdroging, patiënten bij wie de insulinedoses verlaagd zijn en patiënten met verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute medische aandoening, operatie of alcoholmisbruik. Bij deze patiënten dienen SGLT2-remmers met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Het wordt afgeraden om een behandeling met SGLT2-remmers te herstarten bij patiënten die DKA hebben ervaren tijdens een eerdere behandeling met SGLT2-remmers, tenzij een andere duidelijke predisponerende factor is geïdentificeerd en verholpen.

De veiligheid en werkzaamheid van canagliflozine bij patiënten met type 1-diabetes zijn niet vastgesteld en canagliflozine mag niet worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met type 1-diabetes. Beperkte gegevens uit klinische studies suggereren dat DKA vaak voorkomt als patiënten met type 1-diabetes worden behandeld met SGLT2-remmers.

Verhoogd hematocriet

Een stijging in hematocriet werd waargenomen tijdens behandeling met canagliflozine (zie rubriek 4.8); derhalve dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij patiënten met een reeds verhoogd hematocriet.

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

Oudere patiënten kunnen een groter risico hebben op volumedepletie en hebben een grotere kans te worden behandeld met diuretica en een verminderde nierfunctie te hebben. Bij patiënten van ≥ 75 jaar werd een hogere incidentie gemeld van bijwerkingen die geassocieerd zijn met volumedepletie (bijvoorbeeld houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie). Daarnaast werden bij dergelijke patiënten grotere afnames van de eGFR gemeld (zie de rubrieken 4.2 en 4.8).

Genitale schimmelinfecties

In overeenstemming met het mechanisme van remming van de natriumglucose-co-transporter 2 (SGLT2) met verhoogde glucose-excretie via de urine, werden in klinische studies vulvovaginale candidiasis gemeld bij vrouwen en balanitis of balanoposthitis bij mannen (zie rubriek 4.8). Mannelijke en vrouwelijke patiënten die in het verleden genitale schimmelinfecties hadden gehad, hadden een grotere kans op een infectie. Balanitis of balanoposthitis kwamen vooral voor bij onbesneden mannelijke patiënten. In zeldzame gevallen werd phimosis gemeld en soms werd een circumcisie uitgevoerd. De meerderheid van de genitale schimmelinfecties werd behandeld met topische antimycotische behandelingen, ofwel voorgeschreven door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg ofwel via zelfbehandeling, terwijl de behandeling met Invokana werd voortgezet.

Hartfalen

De ervaring bij *New York Heart Association* (NYHA)-klasse III is beperkt, en er is geen ervaring in klinische studies met canagliflozine bij NYHA-klasse IV.

Laboratoriumuitslagen urine

Als gevolg van het werkingsmechanisme zullen patiënten die canagliflozine gebruiken positief testen op glucose in hun urine.

Lactose-intolerantie

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Diuretica

Canagliflozine kan het effect van diuretica versterken en kan het risico op dehydratie en hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4).

Insuline en insulinesecretagogen

Insuline en insulinesecretagogen, zoals sulfonyleureumderivaten, kunnen hypoglykemie veroorzaken. Daarom kan een lagere dosis insuline of insulinesecretagoog nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verkleinen wanneer deze middelen worden gebruikt in combinatie met canagliflozine (zie de rubrieken 4.2 en 4.8).

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op canagliflozine

Canagliflozine wordt voornamelijk gemetaboliseerd via glucuronideconjugatie, gemedieerd door UDP-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) en 2B4 (UGT2B4). Canagliflozine wordt getransporteerd door P-glycoproteïne (P-gp) en het borstkankerresistentie-eiwit (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Middelen die enzymen induceren (zoals sint-janskruid [*Hypericum perforatum*], rifampicine, barbituraten, fenytoïne, carbamazepine, ritonavir, efavirenz) kunnen een verminderde blootstelling aan canagliflozine veroorzaken. Na gelijktijdige toediening van canagliflozine met rifampicine (dat diverse actieve transporteiwitten en geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceert), werden afnames van de systemische blootstelling (AUC) aan en de piekconcentratie (C_{max}) van canagliflozine waargenomen van respectievelijk 51% en 28%. Deze afnames in blootstelling aan canagliflozine kunnen de werkzaamheid verminderen.

Indien een middel dat deze UGT-enzymen en transporteiwitten induceert gelijktijdig moet worden toegediend met canagliflozine, is het gewenst de bloedglucoseregulatie te monitoren om vast te stellen of de respons op canagliflozine adequaat is. Indien een middel dat deze UGT-enzymen induceert gelijktijdig moet worden toegediend met canagliflozine, kan overwogen worden de dosis te verhogen tot 300 mg eenmaal daags als de patiënten op dat moment canagliflozine 100 mg eenmaal daags verdragen, een eGFR hebben van ≥ 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl van ≥ 60 ml/min, en aanvullende bloedglucoseregulatie nodig hebben. Bij patiënten met een eGFR van 45 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl van 45 ml/min tot < 60 ml/min die canagliflozine 100 mg gebruiken, die gelijktijdige behandeling krijgen met een UGT-enzyminductor en die aanvullende bloedglucoseregulatie nodig hebben, dienen andere bloedglucoseverlagende behandelingen te worden overwogen (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

Colestyramine kan mogelijk de blootstelling aan canagliflozine verminderen. De toediening van canagliflozine dient minstens 1 uur voor of 4-6 uur na toediening van een galzuurbindend middel plaats te vinden, om mogelijke verstoring van de absorptie van deze middelen tot een minimum te beperken.

Interactiestudies suggereren dat de farmacokinetiek van canagliflozine niet verandert door metformine, hydrochloorthiazide, orale anticonceptiva (ethinylestradiol en levonorgestrol), ciclosporine en/of probenecide.

Effecten van canagliflozine op andere geneesmiddelen

Digoxine: De combinatie van canagliflozine 300 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen met een eenmalige dosis digoxine van 0,5 mg, gevolgd door 0,25 mg per dag gedurende 6 dagen, resulteerde in een toename van de AUC van digoxine van 20% en een toename van de C_{max} van digoxine van 36%, waarschijnlijk door remming van P-gp. Waargenomen is dat canagliflozine P-gp *in vitro* remt. Patiënten die digoxine of andere hartglycosiden gebruiken (bijvoorbeeld digitoxine) dienen op de juiste wijze te worden gemonitord.

Dabigatran: Het effect van gelijktijdige toediening van canagliflozine (een zwakke P-gp-remmer) op dabigatranetexilaat (een P-gp-substraat) is niet onderzocht. Aangezien de concentraties van dabigatran in aanwezigheid van canagliflozine verhoogd kunnen zijn, dient monitoring plaats te vinden (controleren op symptomen van bloeding of anemie) als dabigatran wordt gecombineerd met canagliflozine.

Simvastatine: De combinatie van canagliflozine 300 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen met een eenmalige dosis simvastatine (CYP3A4-substraat) van 40 mg resulteerde in een toename van de AUC van simvastatine van 12% en een toename van de C_{max} van simvastatine van 9%. De AUC van simvastatinezuur nam toe met 18% en de C_{max} met 26%. De verhoogde blootstellingen aan simvastatine en simvastatinezuur worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Remming van BCRP door canagliflozine in de darm kan niet worden uitgesloten en derhalve kan verhoogde blootstelling voorkomen aan geneesmiddelen die worden getransporteerd door BCRP, bijvoorbeeld bepaalde statines - zoals rosuvastatine - en bepaalde geneesmiddelen tegen kanker.

In interactiestudies had canagliflozine op *steady-state* geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van metformine, orale anticonceptiva (ethinylestradiol en levonorgestrel), glibenclamide, paracetamol, hydrochloorthiazide of warfarine.

Geneesmiddel/laboratoriumtestverstoring

1,5-AG assay

Stijgingen in glucose-excretie in de urine met Invokana kunnen foutief de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)-waarden verlagen en metingen van 1,5-AG onbetrouwbaar maken bij het bepalen van de bloedglucoseregulatie. Daarom dienen 1,5-AG assays niet te worden gebruikt voor het bepalen van de bloedglucoseregulatie in patiënten die canagliflozine gebruiken. Voor meer details wordt geadviseerd om contact op te nemen met de specifieke fabrikant van het 1,5-AG assay.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van canagliflozine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Canagliflozine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient behandeling met canagliflozine te worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of canagliflozine en/of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat canagliflozine/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden en dat er farmacologische effecten optreden bij jongen die gezoogd worden en bij juveniele ratten die waren blootgesteld aan canagliflozine (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Canagliflozine mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van canagliflozine op de vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht. In dieronderzoeken zijn geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Canagliflozine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten echter worden gewaarschuwd voor het risico op hypoglykemie wanneer canagliflozine wordt gebruikt als *add-on*-therapie met insuline of een insulinesecretagoog, en voor het verhoogde risico op bijwerkingen die gerelateerd zijn aan volumedepletie, zoals houdingsafhankelijke duizeligheid (zie de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van canagliflozine werd beoordeeld bij 10.285 patiënten met type 2-diabetes, waaronder 3.139 patiënten behandeld met canagliflozine 100 mg en 3.506 patiënten met canagliflozine 300 mg, die het geneesmiddel kregen in negen dubbelblinde, gecontroleerde fase III-klinische studies.

De primaire beoordeling van de veiligheid en tolerantie werd uitgevoerd in een *gepoolde* analyse (N = 2.313) van vier 26 weken durende placebogecontroleerde klinische studies (monotherapie en *add-on*-therapie met metformine, metformine en een sulfonylureumderivaat, en metformine en pioglitazon). De bijwerkingen die tijdens de behandeling het vaakst werden gemeld, waren hypoglykemie bij combinatie met insuline of een sulfonylureumderivaat, vulvovaginale candidiasis, urineweginfectie en polyurie of pollakisurie (d.w.z. frequent urineren). Bijwerkingen die leidden tot stopzetting bij $\geq 0,5\%$ van alle met canagliflozine behandelde patiënten in deze studies waren vulvovaginale candidiasis (0,7% van de vrouwelijke patiënten) en balanitis of balanoposthitis (0,5% van de mannelijke patiënten). Aanvullende veiligheidsanalyses (met inbegrip van langetermijngegevens) van gegevens uit het hele canagliflozineprogramma (placebo- en actief gecontroleerde studies) werden uitgevoerd om gemelde bijwerkingen te beoordelen teneinde bijwerkingen vast te stellen (zie tabel 1) (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 1 zijn gebaseerd op de *gepoolde* analyse van de vier hierboven beschreven 26 weken durende placebogecontroleerde studies (n = 2.313). Bijwerkingen gerapporteerd tijdens wereldwijd postmarketinggebruik van canagliflozine zijn ook in deze tabel opgenomen. De onderstaande bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en Systeem/Orgaanklasse (SOK). De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen in tabelvorm (MedDRA) uit placebogecontroleerde studies^a en uit postmarketingervaring

| Systeem/orgaanklasse Frequentie | Bijwerking |
|--|---|
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | |
| zeer vaak | Hypoglykemie in combinatie met insuline of sulfonylureumderivaat |
| soms | Dehydratie* |
| zelden | Diabetische ketoacidose** |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | |
| soms | Duizeligheid houdings-afhankelijk*, syncope* |
| <i>Bloedvataandoeningen</i> | |
| soms | Hypotensie*, orthostatische hypotensie* |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i> | |
| vaak | Constipatie, dorst ^b , nausea |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> | |
| soms | Rash ^c , urticaria |
| niet bekend | Angio-oedeem ^d |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i> | |
| soms | Botbreuk ^e |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> | |
| vaak | Polyurie of pollakisurie ^f , urineweginfectie (pyelonefritis en urosepsis zijn postmarketing gemeld) |
| soms | Nierfalen (voornamelijk in de context van volumedepletie) |
| <i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i> | |
| zeer vaak | Vulvovaginale candidiasis*** ^g |

| | |
|--------------------|---|
| vaak | Balanitis of balanoposthitis ^{**h} |
| Onderzoeken | |
| vaak | Dyslipidemie ^l , hematocriet verhoogd ^{**j} |
| soms | Bloed creatinine verhoogd ^{**k} , bloed ureum verhoogd ^{**l} , bloed kalium verhoogd ^{**m} , bloed fosfaat verhoogd ⁿ |

* Gerelateerd aan volumedepletie; zie rubriek 4.4.

** Zie rubriek 4.4.

^a Veiligheidsdataprofielen uit individuele *pivotal* studies (waaronder studies in patiënten met matige nierinsufficiëntie; ouderen [leeftijd ≥ 55 jaar tot ≤ 80 jaar]; patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico) waren over het algemeen consistent met de bijwerkingen die in deze tabel geïdentificeerd worden.

^b Dorst omvat de termen dorst, droge mond en polydipsie.

^c Rash omvat de termen rash erythemateus, rash gegeneraliseerd, rash vlekkelig, rash maculopapulair, rash papulair, rash pruritus, pustuleuze rash, en rash vesiculair.

^d Gebaseerd op postmarketingervaring met canagliflozine.

^e Botbreuk werd gerapporteerd in 0,7% en 0,6% voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg, vergeleken met 0,3% voor placebo. Zie de rubriek 'botbreuk' verderop voor aanvullende informatie.

^f Polyurie of pollakisurie omvat de termen polyurie, pollakisurie, dringende urinelozing, nachtelijke mictie, en urine-output verhoogd.

^g Vulvovaginale candidiasis omvat de termen vulvovaginale candidiasis, vulvovaginale mycotische infectie, vulvovaginitis, vaginale infectie, vulvitis, en genitale schimmelinfectie.

^h Balanitis of balanoposthitis omvat de termen balanitis, balanoposthitis, balanitiscandida, en genitale schimmelinfectie.

ⁱ Gemiddelde percentages voor de verhogingen ten opzichte van *baseline* voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg *versus* placebo waren: totaalcholesterol 3,4% en 5,2% *versus* 0,9%; HDL-cholesterol 9,4% en 10,3% *versus* 4,0%; LDL-cholesterol 5,7% en 9,3% *versus* 1,3%; non-HDL-cholesterol 2,2% en 4,4% *versus* 0,7%; triglyceriden 2,4% en 0,0% *versus* 7,6%.

^j Gemiddelde veranderingen ten opzichte van *baseline* in hematocriet waren 2,4% en 2,5% voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg, tegenover 0,0% voor placebo.

^k Gemiddelde percentages veranderingen ten opzichte van *baseline* in creatinine waren 2,8% en 4,0% voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg, tegenover 1,5% voor placebo.

^l Gemiddelde percentages veranderingen ten opzichte van *baseline* in BUN waren 17,1% en 18,0% voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg, tegenover 2,7% voor placebo.

^m Gemiddelde percentages veranderingen ten opzichte van *baseline* in kalium in het bloed waren 0,5% and 1,0% voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg, tegenover 0,6% voor placebo.

ⁿ Gemiddelde percentages veranderingen ten opzichte van *baseline* in serumfosfaat waren 3,6% en 5,1% voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg, tegenover 1,5% voor placebo.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

In de *gepoolde* analyse van de vier 26 weken durende placebogecontroleerde studies was de incidentie van alle bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (bijvoorbeeld houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie, dehydratie, en syncope) 1,2% voor canagliflozine 100 mg, 1,3% voor canagliflozine 300 mg, en 1,1% voor placebo. In de twee actief gecontroleerde studies was de incidentie met Invokana-behandeling vergelijkbaar met de controlegroepen.

In de specifieke cardiovasculaire studie, waarin patiënten in het algemeen ouder waren en een hoger percentage aan diabetescomplicaties hadden, waren de incidenties van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie 2,8% met canagliflozine 100 mg, 4,6% met canagliflozine 300 mg, en 1,9% met placebo.

Om de risicofactoren voor deze bijwerkingen na te gaan werd een uitgebreidere *gepoolde* analyse uitgevoerd van patiënten (N = 9.439) uit acht gecontroleerde fase III-studies met beide doses van canagliflozine. In deze *gepoolde* analyse hadden patiënten op lisdiuretica, patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² en patiënten van ≥ 75 jaar in het algemeen hogere incidenties van deze bijwerkingen. Voor patiënten op lisdiuretica waren de incidenties 3,2% met canagliflozine 100 mg en 8,8% met canagliflozine 300 mg, tegenover 4,7% in de controlegroep. Voor patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² waren de incidenties 4,8% met canagliflozine 100 mg en 8,1% met canagliflozine 300 mg, tegenover 2,6% in de

controlegroep. Bij patiënten van ≥ 75 jaar waren de incidenties 4,9% met canagliflozine 100 mg en 8,7% met canagliflozine 300 mg, tegenover 2,6% in de controlegroep (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

In de specifieke cardiovasculaire studie en de uitgebreidere *gepoolde* analyse was het aantal stopzettingen als gevolg van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie en ernstige bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie met canagliflozine niet verhoogd.

Hypoglykemie bij add-on-therapie met insuline of insuline-secretagogen

De frequentie van hypoglykemie was laag (ongeveer 4%) in alle behandelgroepen, inclusief placebo, bij gebruik als monotherapie of als *add-on*-therapie bij metformine. Als canagliflozine werd toegevoegd aan behandeling met insuline, werd hypoglykemie waargenomen bij respectievelijk 49,3%, 48,2% en 36,8% van de patiënten behandeld met canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo, en kwam ernstige hypoglykemie voor bij 1,8%, 2,7% en 2,5% van de patiënten behandeld met respectievelijk canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo. Als canagliflozine werd toegevoegd aan behandeling met een sulfonylureumderivaat, werd hypoglykemie waargenomen bij respectievelijk 4,1%, 12,5% en 5,8% van de patiënten behandeld met canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo (zie de rubrieken 4.2 en 4.5).

Genitale schimmelinfecties

Vulvovaginale candidiasis (waaronder vulvovaginitis en vulvovaginale mycotische infectie) werd gemeld bij respectievelijk 10,4% en 11,4% van de vrouwelijke patiënten die werden behandeld met canagliflozine 100 mg en canagliflozine 300 mg, tegenover 3,2% bij vrouwelijke patiënten behandeld met placebo. De meeste meldingen van vulvovaginale candidiasis gebeurden tijdens de eerste vier maanden van de behandeling met canagliflozine. Onder vrouwelijke patiënten die canagliflozine gebruikten, kreeg 2,3% meer dan één infectie. In totaal stopte 0,7% van alle vrouwelijke patiënten met canagliflozine vanwege vulvovaginale candidiasis (zie rubriek 4.4).

Candida-balanitis of -balanoposthitis werd gemeld bij respectievelijk 4,2% en 3,7% van de mannelijke patiënten die werden behandeld met canagliflozine 100 mg en canagliflozine 300 mg, tegenover 0,6% bij mannelijke patiënten behandeld met placebo. Onder mannelijke patiënten die canagliflozine gebruikten had 0,9% meer dan één infectie. In totaal stopte 0,5% van de mannelijke patiënten met canagliflozine vanwege candida-balanitis of -balanoposthitis. In zeldzame gevallen werd phimosis gemeld en werd er circumcisie uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Urineweginfecties

Urineweginfecties werden vaker gemeld met canagliflozine 100 mg en 300 mg (respectievelijk 5,9% en 4,3%), tegenover 4,0% met placebo. De meeste infecties waren licht tot matig van aard en het aantal ernstige bijwerkingen nam niet toe. Personen reageerden op de standaardbehandelingen terwijl de behandeling met canagliflozine werd voortgezet.

Botbreuk

In een cardiovasculaire studie bij 4327 patiënten met een bekend of een hoog risico op een cardiovasculaire aandoening waren de incidentiepercentages van botbreuken 1,6, 1,6 en 1,1 per 100 patiëntjaren van blootstelling aan respectievelijk 100 mg canagliflozine, 300 mg canagliflozine en placebo, waarbij de onbalans in breuken aanvankelijk optrad binnen de eerste 26 weken van de behandeling. In andere studies met canagliflozine bij type 2-diabetes, waarin een algemene diabetespopulatie van ongeveer 5800 patiënten werd geïncludeerd, werd geen verschil in risico op breuken waargenomen ten opzichte van controlepatiënten. Na 104 weken behandeling had canagliflozine geen ongunstig effect op de botmineraaldichtheid.

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

In een *gepoolde* analyse van acht placebo-gecontroleerde en actief-gecontroleerde studies was het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten in het algemeen consistent met dat bij jongere patiënten. Patiënten van ≥ 75 jaar hadden een hogere incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (zoals houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie), met incidenties van

4,9%, 8,7% en 2,6% met respectievelijk canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en in de controlegroep. Afnames van de eGFR (-3,6% en -5,2%) werden gemeld met respectievelijk canagliflozine 100 mg en canagliflozine 300 mg, tegenover -3,0% in de controlegroep (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² of CrCl < 60 ml/min)

Patiënten met op *baseline* een eGFR van < 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl van < 60 ml/min hadden een hogere incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (bijvoorbeeld houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie), met incidenties van respectievelijk 4,7%, 8,1% en 1,5% met canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

De algehele incidentie van verhoogde serumkaliumconcentratie was hoger bij patiënten met matige nierinsufficiëntie, met incidenties van respectievelijk 7,5%, 12,3% en 8,1% met canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo. In het algemeen waren de verhogingen van voorbijgaande aard en was er geen specifieke behandeling nodig.

Met beide doses van canagliflozine werden verhogingen van het serumcreatinine van 10-11% en van BUN van ongeveer 12% waargenomen. Het percentage patiënten met grotere afnames van de eGFR (> 30%) op enig moment tijdens de behandeling was respectievelijk 9,3%, 12,2% en 4,9% met canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo. Op het eindpunt van de studie had 3,0% van de patiënten behandeld met Invokana 100 mg, 4,0% met Invokana 300 mg en 3,3% met placebo dergelijke afnames (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In het algemeen werden bij gezonde personen eenmalige doses van canagliflozine tot 1600 mg, en bij patiënten met type 2-diabetes canagliflozine 300 mg tweemaal daags gedurende 12 weken goed getolereerd.

Behandeling

In het geval van een overdosis is het verstandig de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd restant uit het maag-darmkanaal verwijderen, klinische monitoring toepassen en klinische maatregelen nemen indien nodig. Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd tijdens een 4 uur durende hemodialyse. Canagliflozine is naar verwachting niet dialyseerbaar door peritoneaaldialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, overige bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, exclusief insulines. ATC-code: A10BX11

Werkingsmechanisme

Het SGLT2-transporteiwit, dat tot expressie komt in de proximale niertubuli, is verantwoordelijk voor het merendeel van de reabsorptie van gefilterd glucose vanuit het lumen van de tubuli. Aangetoond is

dat patiënten met diabetes verhoogde renale glucosereabsorptie vertonen, hetgeen kan bijdragen tot blijvend verhoogde bloedglucoseconcentraties. Canagliflozine is een remmer van SGLT2, actief na orale inname. Door SGLT2 te remmen, vermindert canagliflozine de reabsorptie van gefilterd glucose en verlaagt het de renale glucosedrempel (*renal threshold for glucose*: RT_G). Dit leidt tot verhoogde glucose-excretie via de urine (UGE), zodat verhoogde plasmaglucoconcentraties bij patiënten met type 2-diabetes door dit insuline-onafhankelijke mechanisme worden verlaagd. De door SGLT2-remming verhoogde UGE resulteert in een osmotische diurese, waarbij het diuretisch effect leidt tot een verlaging van de systolische bloeddruk; de verhoging van de UGE resulteert in een verlies van calorieën en daarmee vermindering van lichaamsgewicht, zoals in studies bij patiënten met type 2-diabetes is aangetoond.

Het directe effect van canagliflozine op de toename van UGE, waardoor het plasmaglucoconcentratie rechtstreeks wordt verlaagd, is onafhankelijk van insuline. In klinische studies met canagliflozine is verbetering waargenomen in de functie van bètacellen, gemeten met 'homeostasis model assessment' (HOMA bètaceel) en een verbeterde insulinesecretie door bètacellen in respons op een gemengde maaltijd.

In fase III-studies leverde toediening van 300 mg canagliflozine voor een maaltijd een grotere afname op van de postprandiale glucose-excursie dan gezien werd met de dosis van 100 mg. Dit effect bij de dosis van 300 mg canagliflozine is mogelijk deels een gevolg van lokale remming van SGLT1 in de darm (een belangrijk glucosetransporteiwit in de darm) gerelateerd aan tijdelijke hoge concentraties van canagliflozine in het darmlumen voordat het geneesmiddel wordt geabsorbeerd (canagliflozine is een laagpotente remmer van het SGLT1-transporteiwit). In studies is met canagliflozine geen glucosemalabsorptie aangetoond.

Farmacodynamische effecten

Na eenmalige en meerdere orale doses van canagliflozine aan patiënten met type 2-diabetes werden dosisafhankelijke afnames van de RT_G en toenames van de UGE waargenomen. Bij patiënten met type 2-diabetes werd in fase I-studies met de dagelijkse dosis van 300 mg - bij een uitgangswaarde van de RT_G van ongeveer 13 mmol/l - een maximale onderdrukking van de gemiddelde 24-uurs- RT_G gezien tot ongeveer 4 mmol/l tot 5 mmol/l. Dit wijst op een laag risico op behandeling-geïnduceerde hypoglykemie. De afnames in RT_G leidden tot verhoogde UGE bij personen met type 2-diabetes die met of 100 mg of 300 mg canagliflozine werden behandeld, variërend van 77 g/dag tot 119 g/dag over alle fase I-studies; de waargenomen UGE vertaalt zich in een verlies van 308 kcal/dag tot 476 kcal/dag. De afnames in RT_G en de toenames in UGE bleven bij patiënten met type 2-diabetes aanwezig over een doseringsperiode van 26 weken. Matige toename van de dagelijkse hoeveelheid urine (over het algemeen < 400 ml -500 ml) werd gezien die na enkele dagen doseringen weer afnam. De excretie van urinezuur via de urine nam door canagliflozine tijdelijk toe (verhoogd met 19% ten opzichte van *baseline* op dag 1, daarna afnemend tot 6% op dag 2 en 1% op dag 13). Dit ging gepaard met een blijvende verlaging van de concentratie urinezuur in serum van ongeveer 20%.

In een studie met eenmalige toediening bij patiënten met type 2-diabetes vertraagde de behandeling met 300 mg vóór een gemengde maaltijd de glucoseabsorptie in de darm en verlaagde de postprandiale glucosewaarde via zowel een renaal als een niet-renaal mechanisme.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal namen 10.285 patiënten met type 2-diabetes deel aan negen dubbelblinde gecontroleerde klinische studies naar de werkzaamheid en de veiligheid, uitgevoerd om de effecten van Invokana op de bloedglucoseregulatie te onderzoeken. De etnische verdeling was 72% blank, 16% Aziatisch, 4% zwart en 8% overig. 16% van de patiënten was van Latijns-Amerikaanse afkomst. Ongeveer 58% van de patiënten was man. Over het geheel genomen was de gemiddelde leeftijd 59,6 jaar (*range* 21 jaar tot 96 jaar), waarvan 3.082 patiënten met een leeftijd van ≥ 65 jaar en 510 patiënten van ≥ 75 jaar. 58% van de patiënten had een *body mass index* (BMI) ≥ 30 kg/m². In het klinische ontwikkelingsprogramma werden 1.085 patiënten onderzocht met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m².

Placebogecontroleerde studies

Canagliflozine werd onderzocht als monotherapie, in duotherapie met metformine, in duotherapie met een sulfonylureumderivaat, in tripletherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat, in tripletherapie met metformine en pioglitazon en als *add-on*-therapie met insuline (tabel 2). In het algemeen veroorzaakte canagliflozine klinisch en statistisch significante ($p < 0,001$) resultaten ten opzichte van placebo wat betreft de bloedglucoseregulatie, waaronder HbA_{1c}, het percentage patiënten dat een HbA_{1c} < 7% bereikte, verandering in nuchter plasmaglucozewaarde (FPG) vanaf *baseline* en 2-uur postprandiaal glucose (PPG). Daarnaast werden afnames van het lichaamsgewicht en van de systolische bloeddruk waargenomen ten opzichte van placebo.

Tabel 2: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit placebogecontroleerde klinische studies^a

| Monotherapie (26 weken) | | | |
|--|---|--------------------------------------|--|
| | Canagliflozine | | Placebo (N = 192) |
| | 100 mg (N = 195) | 300 mg (N = 197) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) | 8,06 | 8,01 | 7,97 |
| Verandering ten opzichte van <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -0,77 | -1,03 | 0,14 |
| Verschil ten opzichte van placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -0,91 ^b (-1,09; -0,73) | -1,16 ^b (-1,34; -0,98) | N.v.t. ^c |
| % patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikt | 44,5 ^b | 62,4 ^b | 20,6 |
| Lichaamsgewicht | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg | 85,9 | 86,9 | 87,5 |
| % verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -2,8 | -3,9 | -0,6 |
| Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -2,2 ^b (-2,9; -1,6) | -3,3 ^b (-4,0; -2,6) | N.v.t. ^c |
| Duotherapie met metformine (26 weken) | | | |
| | Canagliflozine + metformine | | Placebo + metformine (N = 183) |
| | 100 mg (N = 368) | 300 mg (N = 367) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) | 7,94 | 7,95 | 7,96 |
| Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -0,79 | -0,94 | -0,17 |
| Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -0,62 ^b (-0,76; -0,48) | -0,77 ^b (-0,91; -0,64) | N.v.t. |
| % patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikt | 45,5 ^b | 57,8 ^b | 29,8 |
| Lichaamsgewicht | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg | 88,7 | 85,4 | 86,7 |
| % verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -3,7 | -4,2 | -1,2 |
| Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -2,5 ^b (-3,1; -1,9) | -2,9 ^b (-3,5; -2,3) | N.v.t. ^c |
| Tripletherapie met metformine en sulfonylureumderivaat (26 weken) | | | |
| | Canagliflozine + metformine en sulfonylureumderivaat | | Placebo + metformine en sulfonylureum- derivaat (N = 156) |
| | 100 mg (N = 157) | 300 mg (N = 156) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) | 8,13 | 8,13 | 8,12 |

| | | | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -0,85 | -1,06 | -0,13 |
| Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -0,71 ^b (-0,90; -0,52) | -0,92 ^b (-1,11; -0,73) | N.v.t. ^c |
| % patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikt | 43,2 ^b | 56,6 ^b | 18,0 |
| Lichaamsgewicht | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg | 93,5 | 93,5 | 90,8 |
| % verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -2,1 | -2,6 | -0,7 |
| Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -1,4 ^b (-2,1; -0,7) | -2,0 ^b (-2,7; -1,3) | N.v.t. ^c |
| Add-on-therapie bij insuline^d (18 weken) | | | |
| | Canagliflozine + insuline | | Placebo + insuline (N = 565) |
| | 100 mg (N = 566) | 300 mg (N = 587) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) | 8,33 | 8,27 | 8,20 |
| Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -0,63 | -0,72 | 0,01 |
| Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (97,5%-BI) | -0,65 ^b (-0,73; -0,56) | -0,73 ^b (-0,82; -0,65) | N.v.t. ^c |
| % patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikt | 19,8 ^b | 24,7 ^b | 7,7 |
| Lichaamsgewicht | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg | 96,9 | 96,7 | 97,7 |
| % verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -1,8 | -2,3 | 0,1 |
| Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (97,5%-BI) | -1,9 ^b (-2,2; -1,5) | -2,4 ^b (-2,8; -2,0) | N.v.t. ^c |

^a *Intent-to-treat* populatie met gebruik van de laatste waarneming in de studie voorafgaande aan *rescue therapy* voor bloedglucoseregulatie.

^b $p < 0,001$ t.o.v. placebo.

^c N.v.t.: Niet van toepassing

^d Canagliflozine als *add-on-therapie* bij insuline (met of zonder andere bloedglucoseverlagende medicatie).

In aanvulling op de hierboven weergegeven studies waren de resultaten betreffende de werkzaamheid op de bloedglucoseconcentraties, waargenomen in een substudie met duotherapie met een sulfonylureumderivaat van 18 weken en in een studie met tripletherapie met metformine en pioglitazon van 26 weken in het algemeen vergelijkbaar met die waargenomen in andere studies.

Actief-gecontroleerde studies

Canagliflozine werd vergeleken met glimepiride als duotherapie met metformine en vergeleken met sitagliptine als tripletherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat (tabel 3). In vergelijking met glimepiride veroorzaakte canagliflozine 100 mg als duotherapie met metformine vergelijkbare afnames van HbA_{1c} ten opzichte van *baseline* en 300 mg veroorzaakte superieure ($p < 0,05$) afnames van de HbA_{1c}, hetgeen een bewijs is van non-inferioriteit. Een lager percentage van patiënten behandeld met canagliflozine 100 mg (5,6%) en canagliflozine 300 mg (4,9%) had minstens één episode of voorval van hypoglykemie over een periode van 52 behandelweken in vergelijking met de groep behandeld met glimepiride (34,2%). In een studie waarin canagliflozine 300 mg werd vergeleken met sitagliptine 100 mg in tripletherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat, toonde canagliflozine een non-inferieure ($p < 0,05$) en een superieure ($p < 0,05$) afname in HbA_{1c} in vergelijking met sitagliptine. De incidentie van hypoglykemie-episodes of -voorvallen met canagliflozine 300 mg en sitagliptine 100 mg was respectievelijk 40,7% en 43,2%. In vergelijking met zowel glimepiride als sitagliptine werden significante verbeteringen van het lichaamsgewicht en afnames van de systolische bloeddruk gezien.

Tabel 3: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit actief-gecontroleerde klinische studies^a

| Vergelijking met glimepiride als duotherapie met metformine (52 weken) | | | |
|--|--|--------------------------------------|--|
| | Canagliflozine + metformine | | Glimepiride (getitreerd) + metformine (N = 482) |
| | 100 mg (N = 483) | 300 mg (N = 485) | |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) | 7,78 | 7,79 | 7,83 |
| Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -0,82 | -0,93 | -0,81 |
| Verschil t.o.v. glimepiride (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -0,01 ^b (-0,11; 0,09) | -0,12 ^b (-0,22; -0,02) | N.v.t. ^c |
| % patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikt | 53,6 | 60,1 | 55,8 |
| Lichaamsgewicht | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg | 86,8 | 86,6 | 86,6 |
| % verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -4,2 | -4,7 | 1,0 |
| Verschil t.o.v. glimepiride (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -5,2 ^b (-5,7; -4,7) | -5,7 ^b (-6,2; -5,1) | N.v.t. ^c |
| Vergelijking met sitagliptine als tripletherapie met metformine en sulfonylureumderivaat (52 weken) | | | |
| | Canagliflozine 300 mg + metformine en sulfonylureumderivaat (N = 377) | | Sitagliptine 100 mg + metformine en sulfonylureumderivaat (N = 378) |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) | 8,12 | | 8,13 |
| Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -1,03 | | -0,66 |
| Verschil t.o.v. sitagliptine (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -0,37 ^b (-0,50; -0,25) | | N.v.t. ^c |
| % patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikt | 47,6 | | 35,3 |
| Lichaamsgewicht | | | |
| <i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg | 87,6 | | 89,6 |
| % verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde) | -2,5 | | 0,3 |
| Verschil t.o.v. sitagliptine (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) | -2,8 ^d (-3,3; -2,2) | | N.v.t. ^c |

^a *Intent-to-treat* populatie met gebruik van de laatste waarneming in de studie voorafgaande aan *rescue* behandeling voor bloedglucoseregulatie.

^b $p < 0,05$.

^c N.v.t.: Niet van toepassing.

^d $p < 0,001$.

Bijzondere populaties

In drie studies uitgevoerd bij bijzondere populaties (oudere patiënten, patiënten met een eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 50 ml/min/1,73 m² en patiënten met (hoog risico op) een cardiovasculaire aandoening), werd canagliflozine toegevoegd aan de huidige stabiele diabetesbehandelingen van de patiënt (dieet, monotherapie of combinatietherapie).

Oudere patiënten

In totaal namen 714 patiënten met een leeftijd van ≥ 55 jaar tot ≤ 80 jaar (227 patiënten in de leeftijd 65 jaar tot < 75 jaar en 46 patiënten in de leeftijd 75 jaar tot ≤ 80 jaar) met inadequate

bloedglucoseregulatie op hun huidige diabetesbehandeling (bloedglucoseverlagende geneesmiddelen en/of dieet en lichaamsbeweging) deel aan een dubbelblinde placebogecontroleerde studie die 26 weken duurde. Er werden in vergelijking met placebo statistisch significante ($p < 0,001$) veranderingen waargenomen ten opzichte van de *baseline* HbA_{1c} van -0,57% en -0,70% voor respectievelijk 100 mg en 300 mg (zie de rubrieken 4.2 en 4.8).

Patiënten met een eGFR van 45 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m²

In een *gepoolde* analyse van patiënten (N = 721) met op *baseline* een eGFR van 45 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m², bood canagliflozine een klinisch relevante afname van de HbA_{1c} in vergelijking met placebo, met -0,47% voor canagliflozine 100 mg en -0,52% voor canagliflozine 300 mg. Patiënten met een *baseline*-eGFR van 45 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² behandeld met canagliflozine 100 mg en 300 mg vertoonden gemiddelde verbeteringen in percentage verandering van het lichaamsgewicht ten opzichte van placebo van respectievelijk -1,8% en -2,0%.

Het merendeel van de patiënten met een *baseline*-eGFR van 45 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² stonden op insuline en/of een sulfonylureumderivaat (85% [614/721]). In overeenstemming met de verwachte toename van hypoglykemie als een geneesmiddel dat niet is geassocieerd met hypoglykemie wordt toegevoegd aan insuline en/of een sulfonylureumderivaat, werd een toename van het aantal episodes/voorvallen van hypoglykemie gezien als canagliflozine werd toegevoegd aan insuline en/of een sulfonylureumderivaat (zie rubriek 4.8).

Nuchter plasmagluucose

In vier placebo-gecontroleerde studies resulteerde behandeling met canagliflozine als monotherapie of als *add-on*-therapie bij één of twee orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen in vergelijking met placebo in gemiddelde veranderingen vanaf *baseline* in nuchter plasmagluucose (*fasting plasma glucose: FPG*) van -1,2 mmol/l tot -1,9 mmol/l voor canagliflozine 100 mg en -1,9 mmol/l tot -2,4 mmol/l voor canagliflozine 300 mg. Deze afnames bleven aanwezig gedurende de behandelperiode en waren bijna maximaal na de eerste behandeldag.

Postprandiale glucose

Met een gemengde maaltijd als prikkel verlaagde canagliflozine als monotherapie of als *add-on*-therapie bij één of twee orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen de postprandiale glucosespiegel (PPG) ten opzichte van *baseline* in vergelijking met placebo van -1,5 mmol/l tot -2,7 mmol/l voor canagliflozine 100 mg en van -2,1 mmol/l tot -3,5 mmol/l voor 300 mg, als gevolg van verlaging van de glucoseconcentratie voor de maaltijd en verminderde postprandiale glucose-excursies.

Lichaamsgewicht

Canagliflozine 100 mg en 300 mg als monotherapie en als tweevoudige of drievoudige *add-on*-therapie resulteerden in statistisch significante afnames in het percentage lichaamsgewicht op 26 weken ten opzichte van placebo. In twee 52 weken actief-gecontroleerde studies, waarin canagliflozine werd vergeleken met glimepiride en sitagliptine, waren aanhoudende en statistisch significante gemiddelde afnames in het percentage van het lichaamsgewicht voor canagliflozine als *add-on*-behandeling bij metformine respectievelijk -4,2% en -4,7% voor canagliflozine 100 mg en 300 mg in vergelijking met de combinatie glimepiride en metformine (1,0%) en -2,5% voor canagliflozine 300 mg in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat in vergelijking met sitagliptine in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat (0,3%).

Een subset van patiënten (N = 208) uit de actief-gecontroleerde duotherapiestudie met metformine die 'dual-energy X-ray'-absorptiometrie (DEXA) en abdominale CT-scans ondergingen om de lichaamssamenstelling te evalueren toonde aan dat ongeveer twee derde van het gewichtsverlies geassocieerd met canagliflozine een gevolg was van verlies van vetmassa, waarbij vergelijkbare hoeveelheden visceraal en abdominaal subcutaan vet werden verloren. Uit de klinische studie bij oudere patiënten namen 211 patiënten deel aan een substudie naar de lichaamssamenstelling met behulp van DEXA-lichaamssamenstellingsanalyse. Dit toonde aan dat in vergelijking met placebo ongeveer twee derde van het gewichtsverlies met canagliflozine een gevolg was van verlies van

vetmassa. Er waren geen betekenisvolle veranderingen in de botdichtheid in trabeculaire en corticale regio's.

Cardiovasculaire veiligheid

In de fase II- en III-klinische studies bij 9.632 patiënten met type 2-diabetes werd een van tevoren gespecificeerde interim meta-analyse uitgevoerd naar voorvallen die waren gespecificeerd als grote cardiovasculaire voorvallen. Hierin hadden 4.327 patiënten (44,9%) een cardiovasculaire aandoening of een hoog risico op een cardiovasculaire aandoening. Zij nemen deel aan een nog lopende cardiovasculaire studie. De *hazard ratio* voor het samengestelde primaire eindpunt (tijd tot een *event* van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal herseninfarct, niet-fataal myocardinfarct en onstabiele angina pectoris waarvoor hospitalisatie nodig is) was voor canagliflozine (beide doses *gepooled*) *versus* de gecombineerde actieve en placebo controlegroepen 0,91 (95%-BI: 0,68; 1,22). Daarom was er geen bewijs van een toename in cardiovasculair risico met canagliflozine ten opzichte van de comparators. De *hazard ratio*'s voor de doses van 100 mg en 300 mg waren vergelijkbaar.

Bloeddruk

In placebogecontroleerde studies resulteerde behandeling met canagliflozine 100 mg en 300 mg in gemiddelde verlagingen van de systolische bloeddruk van respectievelijk -3,9 mmHg en -5,3 mmHg, tegenover -0,1 mmHg bij placebo, en in een geringer effect op de diastolische bloeddruk, met gemiddelde veranderingen voor canagliflozine 100 mg en 300 mg van respectievelijk -2,1 mmHg en -2,5 mmHg, tegenover -0,3 mmHg voor placebo. Er was geen noemenswaardige verandering in de hartfrequentie.

Patiënten met op baseline $HbA_{1c} > 10\%$ tot $\leq 12\%$

Een substudie bij patiënten met een *baseline*- HbA_{1c} van $> 10\%$ tot $\leq 12\%$, met canagliflozine als monotherapie, resulteerde in verlagingen in HbA_{1c} ten opzichte van *baseline* (niet gecorrigeerd voor placebo) van respectievelijk -2,13% en -2,56% voor canagliflozine 100 mg en 300 mg.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met canagliflozine in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met type 2-diabetes (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van canagliflozine is in essentie gelijk voor gezonde personen en patiënten met type 2-diabetes. Na een eenmalige orale toediening van 100 mg en 300 mg aan gezonde personen werd canagliflozine snel geabsorbeerd, met piekplasmaconcentraties (mediane T_{max}) optredend 1 uur tot 2 uur na toediening. Plasma- C_{max} en AUC van canagliflozine namen toe, proportioneel aan de dosis van 50 mg tot 300 mg. De schijnbare terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) (uitgedrukt als gemiddelde \pm standaarddeviatie) was $10,6 \pm 2,13$ uur en $13,1 \pm 3,28$ uur voor de doses van respectievelijk 100 mg en 300 mg. De *steady-state* werd bereikt na 4 dagen tot 5 dagen na eenmaal daagse toediening van canagliflozine 100 mg tot 300 mg. Canagliflozine vertoont geen tijdsafhankelijke farmacokinetiek en accumuleerde in plasma tot 36% na meerdere doses van 100 mg en 300 mg.

Absorptie

De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid van canagliflozine is ongeveer 65%. Gelijktijdige inname van canagliflozine met een maaltijd met veel vet had geen effect op de farmacokinetiek van canagliflozine; derhalve mag Invokana met of zonder voedsel worden ingenomen. Echter, op basis van het potentieel om de postprandiale plasmaglucosexkursies te verminderen als gevolg van vertraagde glucose-absorptie in de darm wordt aanbevolen dat Invokana wordt ingenomen voor de eerste maaltijd van de dag (zie de rubrieken 4.2 en 5.1).

Distributie

Het gemiddelde *steady-state* distributievolume van canagliflozine na een eenmalige intraveneuze infusie bij gezonde personen was 119 liter. Dit geeft aan dat er een uitgebreide weefseldistributie is. Canagliflozine wordt in hoge mate gebonden aan plasmaeiwitten (99%), voornamelijk aan albumine. De eiwitbinding is onafhankelijk van de plasmaconcentraties van canagliflozine. De plasma-eiwitbinding wordt niet in relevante mate veranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie.

Biotransformatie

O-glucuronidering is de belangrijkste metabole eliminatieroute voor canagliflozine. Canagliflozine wordt vooral geglucuronideerd door UGT1A9 en UGT2B4 tot twee inactieve *O*-glucuronidemetabolieten. CYP3A4-gemedieerd (oxidatief) metabolisme van canagliflozine is bij mensen minimaal (ongeveer 7%).

In *in-vitro*-studies veroorzaakte canagliflozine in hogere dan therapeutische concentraties noch remming van cytochroom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, of CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, noch inductie van CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* werd geen klinisch relevant effect geconstateerd van CYP3A4 (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Na toediening van een eenmalige orale dosis [¹⁴C]canagliflozine aan gezonde personen, werd respectievelijk 41,5%, 7,0% en 3,2% van de toegediende radioactieve dosis in de feces teruggevonden als canagliflozine, een gehydroxyleerde metaboliet en een *O*-glucuronidemetaboliet. De enterohepatische circulatie van canagliflozine was verwaarloosbaar.

Ongeveer 33% van de toegediende radioactieve dosis werd uitgescheiden in de urine, voornamelijk als *O*-glucuronidemetabolieten (30,5%). Minder dan 1% van de dosis werd in de urine uitgescheiden als onveranderd canagliflozine. De renale klaring van canagliflozine 100 mg en 300 mg varieerde van 1,30 ml/min tot 1,55 ml/min.

Canagliflozine is een stof met geringe klaring, met een gemiddelde systemische klaring van ongeveer 192 ml/min bij gezonde personen na intraveneuze toediening.

Bijzondere populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

Een open-labelstudie met eenmalige toediening onderzocht de farmacokinetiek van canagliflozine 200 mg bij personen met diverse gradaties van nierinsufficiëntie (geklasseerd naar CrCl op basis van de Cockcroft-Gault-vergelijking) in vergelijking met gezonde personen. In de studie werden 8 personen met een normale nierfunctie opgenomen (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 personen met een lichte nierinsufficiëntie (CrCl 50 ml/min tot < 80 ml/min), 8 personen met matige nierinsufficiëntie (CrCl 30 ml/min tot < 50 ml/min) en 8 personen met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min), evenals 8 personen met terminaal nierfalen op hemodialyse.

De C_{max} van canagliflozine was met 13%, 29% en 29% matig verhoogd bij personen met respectievelijk licht, matig en ernstig renaal falen, maar bij personen op hemodialyse niet. In vergelijking met gezonde personen, was de plasma-AUC van canagliflozine met ongeveer 17%, 63% en 50% verhoogd bij personen met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie, maar was voor personen met terminaal nierfalen en gezonde personen gelijk.

Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd door hemodialyse.

Patiënten met leverinsufficiëntie

In vergelijking met personen met een normale leverfunctie waren de geometrische gemiddelde ratio's voor C_{max} en AUC_{∞} van canagliflozine na toediening van een eenmalige dosis van 300 mg canagliflozine respectievelijk 107% en 110% bij personen met Child-Pugh klasse A (lichte leverinsufficiëntie) en 96% en 111% bij personen met Child-Pugh klasse B (matige leverinsufficiëntie).

Deze verschillen worden niet als klinisch relevant beschouwd. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met Child-Pugh klasse C (ernstige) leverinsufficiëntie.

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

Op basis van een populatie-farmacokinetische analyse heeft leeftijd geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van canagliflozine (zie de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de farmacokinetische kenmerken van canagliflozine bij pediatrische patiënten.

Andere bijzondere populaties

Farmacogenetica

Zowel UGT1A9 als UGT2B4 kunnen genetische polymorfismen vertonen. In een *gepoolde* analyse van klinische gegevens werden toenames van de AUC van canagliflozine waargenomen van 26% bij UGT1A9*1/*3-dragers en 18% bij UGT2B4*2/*2-dragers. Deze toenames van de blootstelling aan canagliflozine zijn naar verwachting niet klinisch relevant. Het effect van homozygoot zijn (UGT1A9*3/*3, frequentie < 0,1%) is waarschijnlijk duidelijker, maar is niet onderzocht.

Geslacht, ras/ethniciteit of *body mass index* hadden op basis van een populatie-farmacokinetische analyse geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van canagliflozine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Canagliflozine vertoonde bij de rat geen effecten op de vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling bij blootstellingen tot 19 maal de blootstelling bij de mens bij de maximale aanbevolen dosis voor de mens (*Maximum Recommended Human Dose*: MRHD).

In een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten werden vertragingen gezien in de ossificatie van de metatarsalia bij systemische blootstellingsniveaus die 73 maal en 19 maal hoger waren dan de klinische blootstelling bij de doses van 100 mg en 300 mg. Het is onbekend of vertragingen van de ossificatie kunnen worden toegeschreven aan de bij volwassen ratten waargenomen effecten van canagliflozine op de calciumhomeostase. Vertraging in de ossificatie werd ook geconstateerd bij de combinatie van canagliflozine en metformine. Deze vertragingen waren bij blootstellingen aan canagliflozine van 43 maal en 12 maal hoger dan de klinische blootstellingen bij doses van 100 mg en 300 mg meer uitgesproken dan bij metformine alleen.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling veroorzaakte canagliflozine toegediend aan vrouwelijke ratten vanaf dag 6 van de dracht tot dag 20 van de lactatie verlaagde lichaamsgewichten bij de mannelijke en vrouwelijke nakomelingen in doseringen van > 30 mg/kg/dag die toxisch waren voor de moeder (blootstellingen $\geq 5,9$ maal de blootstelling aan canagliflozine bij de mens bij de maximale aanbevolen doseringen bij de mens [MRHD]). De toxiciteit bij de moeder was beperkt tot verminderde toename van het lichaamsgewicht.

Een onderzoek met juveniele ratten die van dag 1 t/m dag 90 canagliflozine toegediend kregen, vertoonde geen verhoogde gevoeligheid in vergelijking met de effecten waargenomen bij volwassen

ratten. Er werd echter dilatatie van het nierbekken waargenomen, met een ‘*No Observed Effect Level*’ (NOEL) bij blootstellingen van 2,4 maal en 0,6 maal de klinische blootstellingen aan respectievelijk doses van 100 mg en 300 mg. Dit effect was niet volledig reversibel binnen de herstelperiode van ongeveer een maand. Hoogstwaarschijnlijk kunnen de persisterende bevindingen in de nieren van juveniele ratten worden toegeschreven aan een verminderd vermogen van de zich ontwikkelende rattennier om de door canagliflozine verhoogde volumes urine te verwerken, aangezien functionele ontwikkeling van de rattennier nog doorgaat tot de leeftijd van 6 weken.

In een onderzoek van twee jaar met doses van 10, 30 en 100 mg/kg veroorzaakte canagliflozine geen verhoging van de incidentie van tumoren bij mannelijke en vrouwelijke muizen. De hoogste dosis van 100 mg/kg leverde een dosis van 14 maal de klinische dosis van 300 mg, op basis van de AUC-blootstelling. Canagliflozine verhoogde de incidentie van Leydig-celtumoren in de testes bij mannelijke ratten in alle geteste doses (10, 30 en 100 mg/kg); de laagste dosis van 10 mg/kg is ongeveer 1,5 maal de klinische dosis van 300 mg, op basis van de AUC-blootstelling. De hogere doses van canagliflozine (100 mg/kg) veroorzaakten bij mannelijke en vrouwelijke ratten een verhoogde incidentie van feochromocytomen en tumoren van de niertubuli. Op basis van de AUC-blootstelling is de NOEL van 30 mg/kg/dag voor feochromocytomen en tumoren van de niertubuli ongeveer 4,5 maal de blootstelling bij de dagelijkse klinische dosis van 300 mg. Op basis van preklinische en klinische mechanistische studies worden Leydig-celtumoren, tumoren van de niertubuli en feochromocytomen beschouwd als specifiek voor de rat. Door canagliflozine geïnduceerde tumoren van de niertubuli en feochromocytomen bij ratten blijken te worden veroorzaakt door malabsorptie van koolhydraten als gevolg van remmende activiteit van canagliflozine op SGLT1 in de darm bij ratten; mechanistisch klinisch onderzoek heeft bij mensen geen koolhydraatmalabsorptie aangetoond bij doses van canagliflozine tot 2 maal de maximale aanbevolen klinische dosis. De Leydig-celtumoren worden in verband gebracht met een toename van luteïniserend hormoon (LH), een bekend mechanisme van vorming van Leydig-celtumoren bij ratten. In een 12 weken durende klinische studie nam ongestimuleerd LH niet toe bij mannelijke patiënten die werden behandeld met canagliflozine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Watervrij lactose
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde blister van polyvinylchloride/aluminium (PVC/Alu), geschikt voor eenheidsaflevering. Verpakkingen van 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in.

Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Invokana 100 mg filmomhulde tabletten
Invokana 300 mg filmomhulde tabletten
canagliflozine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 100 mg canagliflozine.
Elke filmomhulde tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 300 mg canagliflozine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.
10 x 1 filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tabletten
90 x 1 filmomhulde tabletten
100 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

invokana 100 mg
invokana 300 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Invokana 100 mg tabletten
Invokana 300 mg tabletten
canagliflozine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Invokana, 100 mg, filmomhulde tabletten

Invokana, 300 mg, filmomhulde tabletten

canagliflozine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staat? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Invokana en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Invokana en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Invokana bevat de werkzame stof canagliflozine, deze behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘bloedglucoseverlagende middelen’ worden genoemd.

‘Bloedglucoseverlagende middelen’ zijn geneesmiddelen gebruikt door volwassenen om type 2-diabetes te behandelen.

Dit geneesmiddel werkt door te zorgen dat er meer suiker uit uw lichaam wordt verwijderd met de urine. Dit verlaagt de hoeveelheid suiker in uw bloed.

Invokana kan op zichzelf worden gebruikt of samen met andere geneesmiddelen die u misschien al gebruikt om uw type 2-diabetes te behandelen (zoals metformine, insuline, een DPP-4-remmer [zoals sitagliptine, saxagliptine of linagliptine], een sulfonyleureumderivaat [zoals glicempiride of glipizide], of pioglitazon). Die middelen verlagen de hoeveelheid suiker in uw bloed. Het kan zijn dat u al één of meer van deze middelen gebruikt voor de behandeling van uw type 2-diabetes.

Het is ook belangrijk om adviezen over uw voeding en lichaamsbeweging die uw arts of verpleegkundige u hebben gegeven, te blijven opvolgen.

Wat is type 2-diabetes?

Type 2-diabetes is een aandoening waarbij uw lichaam niet genoeg insuline aanmaakt en waarbij de insuline die uw lichaam aanmaakt, niet zo goed werkt als het zou moeten. Uw lichaam kan ook te veel suiker aanmaken. Als dit gebeurt, hoopt suiker (glucose) zich op in het bloed. Dit kan leiden tot ernstige medische aandoeningen zoals een hartziekte, een nierziekte, blindheid en amputatie.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt en tijdens de behandeling:

- om te bespreken wat u kunt doen om uitdroging te voorkomen
- als u type 1-diabetes heeft (uw lichaam produceert helemaal geen insuline). Invokana mag niet worden gebruikt om deze aandoening te behandelen
- als u snel gewicht verliest, zich misselijk voelt of moet overgeven, maagpijn heeft, extreme dorst heeft, snel en diep gaat ademen, verward bent, ongewoon slaperig of moe bent, als uw adem zoetig ruikt, als u een zoete smaak of een metaalsmaak in uw mond heeft of als uw urine of zweet anders gaat ruiken, ga dan onmiddellijk naar een arts of naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Deze symptomen zouden een teken kunnen zijn van ‘diabetische ketoacidose’ – een probleem dat iemand met diabetes kan krijgen omdat er verhoogde hoeveelheden ‘ketonlichamen’ in de urine of in het bloed zitten, wat kan worden gezien in laboratoriumtesten. Het risico op het krijgen van diabetische ketoacidose kan verhoogd zijn bij langdurig vasten, overmatig gebruik van alcohol, uitdroging, plotselinge dalingen in uw dosis insuline, of als u door een grote operatie of een ernstige ziekte meer insuline nodig heeft.
- als u diabetische ketoacidose heeft (een complicatie van diabetes, met hoog bloedsuikergehalte, snel gewichtsverlies, misselijkheid of overgeven). Invokana mag niet worden gebruikt om deze toestand te behandelen
- als u ernstige nierproblemen heeft of als u moet dialyseren
- als u ernstige leverproblemen heeft
- als u een ernstige hartaandoening heeft gehad of als u een beroerte heeft gehad
- als u geneesmiddelen gebruikt om uw bloeddruk te verlagen (antihypertensiva) of als een lage bloeddruk heeft gehad (hypotensie). Meer informatie vindt u hieronder bij ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’.

Als een van de bovenstaande situaties bij u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Nierfunctie

Uw nieren zullen worden gecontroleerd voordat u dit middel gaat gebruiken en zo lang u dit middel gebruikt. Dit gebeurt met een bloedtest.

Glucose in de urine

Door de manier waarop dit middel werkt, zal uw urine positief testen op suiker (glucose) zo lang u dit middel gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Invokana wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Invokana nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit middel kan namelijk invloed hebben op de werking van bepaalde andere geneesmiddelen. Andersom kunnen bepaalde andere geneesmiddelen ook invloed hebben op de werking van dit middel.

Vertel het in het bijzonder aan uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- andere geneesmiddelen om diabetes te behandelen - insuline of een sulfonylureumderivaat (zoals glimepiride of glipizide) – misschien wil uw arts de dosis verlagen om te voorkomen dat uw bloedsuikerwaarde te laag wordt (hypoglykemie)
- geneesmiddelen om uw bloeddruk te verlagen (antihypertensiva), waaronder vochtafdrijvende middelen (gebruikt om overmaat aan water uit uw lichaam te verwijderen, ook wel ‘plastabletten’ genoemd), aangezien dit middel uw bloeddruk eveneens kan verlagen doordat het overmaat aan water in het lichaam verwijdert. Mogelijke symptomen die erop wijzen dat u te veel vocht uit het lichaam verliest, staan vermeld aan het begin van rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’.
- sint-janskruid (een kruidenmiddel om depressie te behandelen)
- carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital (geneesmiddelen gebruikt voor de controle van epileptische aanvallen)
- efavirenz of ritonavir (een geneesmiddel gebruikt voor behandeling van een hiv-infectie)
- rifampicine (een antibioticum gebruikt voor behandeling van tuberculose)
- colestyramine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de hoeveelheid cholesterol in uw bloed te verlagen). Zie rubriek 3, “Hoe gebruikt u dit middel?”.
- digoxine of digitoxine (geneesmiddelen gebruikt voor bepaalde hartproblemen). Het kan nodig zijn om de hoeveelheid digoxine of digitoxine in uw bloed te controleren als het tegelijk wordt ingenomen met Invokana.
- dabigatran (een bloedverdunner, die het risico op de vorming van bloedklonters verkleint).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt of het gebruik ervan voortzet. Invokana mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Bespreek met uw arts hoe u het best kunt stoppen met Invokana en hoe u uw bloedsuiker onder controle kunt houden zodra u weet dat u zwanger bent.

U mag dit middel niet gebruiken als u borstvoeding geeft. Bespreek met uw arts of u moet stoppen met het gebruik van dit middel of moet stoppen met het geven van borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Invokana heeft geen of verwaarloosbare invloed op het vermogen te rijden, te fietsen en gereedschap of machines te gebruiken. Er zijn echter meldingen geweest van duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd, wat een invloed kan hebben op het vermogen te rijden, te fietsen en gereedschap of machines te gebruiken.

Gebruik van Invokana met andere geneesmiddelen voor diabetes, de zogenaamde sulfonylureumderivaten (zoals glimepiride of glipizide) of insuline, kan het risico op een laag bloedsuikergehalte (hypoglykemie) vergroten. Symptomen hiervan zijn onder andere wazig zicht, tintelende lippen, trillen, zweten, bleek zien, een stemmingsverandering of een angstig of verward gevoel. Dit kan uw vermogen om auto te rijden, te fietsen, en gereedschappen of machines te gebruiken verminderen. Vertel het zo snel mogelijk aan uw arts als u symptomen krijgt van een laag bloedsuikergehalte.

Invokana bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

- De begin dosering van Invokana is één tablet van 100 mg per dag. Uw arts zal beslissen of uw dosis wordt verhoogd tot 300 mg.
- Uw arts kan uw dosis tot 100 mg beperken als u een probleem met uw nieren heeft.
- Uw arts zal de sterkte voorschrijven die voor u het beste is.

Hoe moet u dit middel innemen?

- Slik de tablet in zijn geheel door met een half glas water.
- U kunt uw tablet met of zonder voedsel innemen. Het beste is om uw tablet in te nemen voor de eerste maaltijd van die dag.
- Probeer de tabletten elke dag op dezelfde tijd in te nemen. Dat maakt het makkelijker eraan te denken ze in te nemen.
- Als uw arts canagliflozine heeft voorgeschreven samen met een galzuurbindend middel zoals colestyramine (geneesmiddelen om het cholesterol te verlagen), moet u canagliflozine innemen minstens 1 uur vóór of 4 tot 6 uur na het galzuurbindend middel.

Uw arts schrijft Invokana misschien voor samen met een ander glucoseverlagend geneesmiddel. Denk eraan alle geneesmiddelen te gebruiken zoals uw arts heeft gezegd. Dat is beter voor uw gezondheid.

Dieet en lichaamsbeweging

Om uw diabetes onder controle te houden, moet u de adviezen van uw arts, apotheker of verpleegkundige over dieet en lichaamsbeweging blijven opvolgen. Vooral als u een dieet volgt voor gewichtsafname bij diabetes, blijf daar dan mee doorgaan terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer van dit geneesmiddel heeft ingenomen dan u zou moeten, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u bent vergeten een tablet in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt. Maar als het al tijd is voor de volgende tablet, sla dan de gemiste tablet over.
- Neem geen dubbele dosis (twee tabletten op een en dezelfde dag) om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u met dit geneesmiddel stopt, kan uw bloedsuikergehalte stijgen. Stop niet met gebruik van dit middel zonder eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van Invokana en bezoek zo snel mogelijk een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:

Uitdroging (soms, kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

- te veel vochtverlies uit uw lichaam (uitdroging). Dit komt vaker voor bij oudere mensen (75 jaar of ouder), mensen met nierproblemen en mensen die plastabletten gebruiken (vochtafdrijvende middelen).

Mogelijke symptomen van uitdroging zijn:

- zich licht in het hoofd of duizelig voelen
- flauwvallen, duizeligheid of flauwvallen bij het opstaan

- een zeer droge of plakkerige mond, erge dorst hebben
- zich zeer zwak of vermoeid voelen
- weinig of niet plassen
- snelle hartslag.

Ga onmiddellijk naar een arts of naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

Diabetische ketoacidose (zelden, kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers)

Dit zijn de tekenen van diabetische ketoacidose (zie ook rubriek 2, Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?):

- verhoogde hoeveelheden ‘ketonlichamen’ in uw urine of uw bloed
- snel gewichtsverlies
- misselijkheid of overgeven
- maagpijn
- extreme dorst
- snelle en diepe ademhaling
- verwardheid
- ongewone slaperigheid of vermoeidheid
- zoetig geurende adem, een zoete smaak of een metaalsmaak in uw mond of een andere geur van uw urine of zweet.

Dit kan optreden ongeacht de hoeveelheid glucose in uw bloed. De arts kan besluiten om tijdelijk of permanent te stoppen met de behandeling met Invokana.

Vertel het zo snel mogelijk aan uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

Hypoglykemie (zeer vaak, kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- lage bloedsuikerwaarden (hypoglykemie) - als u dit middel gebruikt in combinatie met insuline of een sulfonyleureumderivaat (zoals glimepiride of glipizide). Mogelijke symptomen van een laag bloedsuikergehalte zijn:
 - wazig zicht
 - tintelende lippen
 - trillen, zweten, bleek zien
 - een stemmingsverandering of een angstig of verward gevoel.

Uw arts zal u vertellen hoe u lage bloedsuikerwaarden moet behandelen en wat u moet doen als u een van de bovenstaande symptomen heeft.

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- vaginale schimmelinfectie.

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

- uitslag of roodheid van de penis of de voorhuid (schimmelinfectie)
- urineweginfecties
- veranderingen in het plassen (zoals vaker moeten plassen of met grotere hoeveelheden, dringend moeten plassen, 's nachts moeten plassen)
- obstipatie
- dorst
- misselijkheid
- bloedtesten kunnen veranderingen in de hoeveelheid vet (cholesterol) en toename van het aantal rode bloedcellen in uw bloed (hematocriet) aantonen.

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

- huiduitslag of een rode huid - deze kan jeuken en er kunnen bultjes, vocht en blaren bij optreden
- galbulten

- bloedtesten kunnen veranderingen aantonen die gerelateerd zijn aan de nierfunctie (creatinine of ureum) of in kalium
- bloedtesten kunnen verhogingen van het fosfaatgehalte in uw bloed aantonen
- botbreuk
- nierfalen (voornamelijk als gevolg van te veel vochtverlies uit uw lichaam).

Niet bekend

- ernstige allergische reactie (waaronder zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong of keel die kan leiden tot problemen met ademen of slikken).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik Invokana niet als de verpakking is beschadigd of eruit ziet alsof iemand ermee heeft geknoeid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is canagliflozine.
 - Elke tablet bevat 100 of 300 mg canagliflozine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - tabletkern: croscarmellose, hydroxypropylcellulose, waterdrij lactose, magnesiumstearaat en microkristallijne cellulose
 - filmomhulsel: macrogol (3350), polyvinylalcohol, talk, en titaniumdioxide (E171). De 100 mg tablet bevat ook geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Invokana eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Invokana 100 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn geel, capsulevormig, 11 mm lang, met aan de ene zijde 'CFZ' en aan de andere zijde '100'.
- Invokana 300 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn wit, capsulevormig, 17 mm lang, met aan de ene zijde 'CFZ' en aan de andere zijde '300'.

Invokana is beschikbaar in geperforeerde PVC/aluminium-doordrukstrips geschikt voor eenheidsaflevering. De verpakkingsgroottes zijn doosjes met 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, of 100 x 1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).