

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Invokana 100 mg tablett, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 100 mg kanagliflozin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 39,2 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

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

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Invokana er indisert til voksne i alderen 18 år og eldre med type 2 diabetes mellitus for å bedre glykemisk kontroll som:

#### Monoterapi

Når kosthold og fysisk aktivitet alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll hos pasienter hvor bruk av metformin ikke anses egnet som følge av intoleranse eller kontraindikasjoner.

#### Tilleggsbehandling

Tilleggsbehandling til andre glukosesenkende legemidler, inkludert insulin, når disse, sammen med kosthold og fysisk aktivitet, ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data for forskjellige tilleggsbehandlinger).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

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

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

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

#### Eldre ( $\geq 65$ år)

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

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med eGFR på 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til < 90 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl på 60 ml/minutt til < 90 ml/minutt.

Behandling med kanagliflozin skal ikke innledes hos pasienter med eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl < 60 ml/minutt. Hos pasienter som tåler kanagliflozin hvor eGFR faller vedvarende til under 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl 60 ml/minutt, bør dosen av kanagliflozin justeres til eller opprettholdes på 100 mg én gang daglig. Behandling med kanagliflozin skal seponeres ved vedvarende eGFR under 45 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller vedvarende CrCl under 45 ml/minutt (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Kanagliflozin skal heller ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom eller hos pasienter i dialyse da det ikke forventes å ha effekt i slike populasjoner (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

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

#### Pediatrisk populasjon

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

#### Administrasjonsmåte

Til oral bruk

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

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Generelt

Invokana er ikke undersøkt hos pasienter med type 1 diabetes og er derfor ikke anbefalt til bruk hos disse pasientene.

Invokana skal ikke brukes til behandling av diabetisk ketoacidose da det ikke vil ha effekt i denne sammenheng.

#### Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

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

Kanagliflozindosen bør derfor begrenses til 100 mg én gang daglig hos pasienter med eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl < 60 ml/minutt, og kanagliflozin skal ikke brukes hos pasienter med eGFR < 45 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl < 45 ml/minutt (se pkt. 4.2). Kanagliflozin er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl < 30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom.

Overvåkning av nyrefunksjon anbefales som følger:

- Før oppstart av behandling med kanagliflozin og deretter minst årlig (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)
- Før oppstart av samtidig behandling med andre legemidler som kan redusere nyrefunksjonen og deretter regelmessig
- Ved nyrefunksjon som nærmer seg moderat nedsatt nyrefunksjon, minst 2 ganger til 4 ganger i året. Dersom nyrefunksjonen faller vedvarende under eGFR 45 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl < 45 ml/minutt, skal kanagliflozinbehandling seponeres.

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

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

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

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

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

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

#### Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert livstruende tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert kanagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av kanagliflozin gir økt sannsynlighet for DKA.

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

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

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med kanagliflozin gjenopptas straks pasientens tilstand er stabilisert.

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

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

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

Sikkerhet og effekt av kanagliflozin hos pasienter med type 1 diabetes er ikke fastslått, og kanagliflozin skal ikke brukes til behandling av pasienter med diabetes type 1. Begrensede data fra kliniske studier antyder at DKA forekommer med frekvensen vanlig hos pasienter med type 1 diabetes som behandles med SGLT2-hemmere.

#### Forhøyet hematokritverdi

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

#### Eldre ( $\geq 65$ år)

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

#### Genitale soppinfeksjoner

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

#### Hjertesvikt

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

#### Urinprøver

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

### Laktoseintoleranse

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

### Farmakodynamiske interaksjoner

#### Diuretika

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

#### Insulin og insulinsekresjonsstimulerende midler

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

### Farmakokinetiske interaksjoner

#### Andre legemidlers påvirkning av kanagliflozin

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

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

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

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

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

#### Kanagliflozins påvirkning av andre legemidler

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

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

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

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

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

#### Legemiddel/laboratorieanalyse-interferens

##### 1,5 AG-analyse

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

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

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

### Amming

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

### Fertilitet

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

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

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

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til kanagliflozin ble undersøkt hos 10 285 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 3139 pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg og 3506 pasienter behandlet med kanagliflozin 300 mg, som fikk legemidlet i ni dobbeltblindede, kontrollerte, kliniske fase 3-studier.

Primærvurderingen av sikkerhet og tolerabilitet ble foretatt i en samlet analyse (n = 2313) av fire 26-ukers placebokontrollerte kliniske studier (monoterapi og tilleggsbehandling til metformin, metformin og et sulfonylurea samt metformin og pioglitazon). De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling var hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller et sulfonylurea, vulvovaginal candidiasis, urinveisinfeksjon og polyuri eller pollakisuri (dvs. høy vannlatingsfrekvens). Bivirkninger som medførte seponering hos  $\geq 0,5$  % av alle kanagliflozinbehandlede pasienter i disse studiene var vulvovaginal candidiasis (0,7 % av kvinnelige pasienter) og balanitt eller balanopostitt (0,5 % av mannlige pasienter). Ytterligere sikkerhetsanalyser (inkludert langtidsdata) av data fra hele kanagliflozinprogrammet (studier med placebo og aktiv kontroll) ble gjennomført for å vurdere rapporterte uønskede hendelser for å identifisere bivirkninger (se tabell 1) (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 1 er basert på samlet analyse av de fire 26-ukers placebokontrollerte studiene (n = 2313) beskrevet ovenfor. Bivirkninger rapportert fra verdensomspennende bruk av kanagliflozin etter markedsføring er også tatt med i tabellen. Bivirkningene listet opp nedenfor er klassifisert i henhold til frekvens og organklassesystem. Frekvenskategoriene er definert ved følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 1: Bivirkningstabell (MedDRA) fra placebokontrollerte studier<sup>a</sup> og fra erfaring etter markedsføring**

Organklassesystem Frekvens	Bivirkning
<b><i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i></b>	
svært vanlige	Hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller sulfonylurea
mindre vanlige	Dehydrering*
sjeldne	Diabetisk ketoacidose**
<b><i>Nevrologiske sykdommer</i></b>	
mindre vanlige	Postural svimmelhet*, synkope*
<b><i>Karsykdommer</i></b>	
mindre vanlige	Hypotensjon*, ortostatisk hypotensjon*
<b><i>Gastrointestinale sykdommer</i></b>	
vanlige	Forstoppelse, tørste <sup>b</sup> , kvalme
<b><i>Hud- og underhudssykdommer</i></b>	
mindre vanlige	Utslett <sup>c</sup> , urticaria
ikke kjent	Angioødem <sup>d</sup>
<b><i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i></b>	
mindre vanlige	Benfraktur <sup>e</sup>
<b><i>Sykdommer i nyre og urinveier</i></b>	
vanlige	Polyuri eller pollakisuri <sup>f</sup> , urinveisinfeksjon (pyelonefritt og urosepsis er rapportert etter markedsføring)



mindre vanlige	Nyresvikt (hovedsakelig i forbindelse med væsketap)
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
svært vanlige	Vulvovaginal candidiasis** <sup>g</sup>
vanlige	Balanitt eller balanopostitt** <sup>h</sup>
<b>Undersøkelser</b>	
vanlige	Dyslipidemi <sup>i</sup> , økt hematokritt** <sup>j</sup>
mindre vanlige	Økt blodkreatinin** <sup>k</sup> , økt blodurea ** <sup>l</sup> , økt blodkalium** <sup>m</sup> , økt blodfosfat <sup>n</sup>

\* Forbundet med væsketap, se pkt. 4.4.

\*\* Se pkt. 4.4.

<sup>a</sup> Sikkerhetsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (inkludert studier med pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, eldre pasienter [ $\geq 55$  år til  $\leq 80$  år], pasienter med økt kardiovaskulær risiko) samsvarte generelt med bivirkningene identifisert i denne tabellen.

<sup>b</sup> Tørste omfatter betegnelse tørste, munntørhet og polydipsi.

<sup>c</sup> Utslett omfatter betegnelse erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett, pustulært utslett og vesikulært utslett.

<sup>d</sup> Basert på erfaring med kanagliflozin etter markedsføring.

<sup>e</sup> Benfraktur ble rapportert hos henholdsvis 0,7 % og 0,6 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,3 % for placebo. Se avsnitt om benfraktur nedenfor for ytterligere informasjon.

<sup>f</sup> Polyuri eller pollakisuri omfatter betegnelse polyuri, pollakisuri, påtrengende vannlatingsbehov, nokturi og økt urinmengde.

<sup>g</sup> Vulvovaginal candidiasis omfatter betegnelse vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal soppinfeksjon, vulvovaginit, vaginal infeksjon, vulvitt og genital soppinfeksjon.

<sup>h</sup> Balanitt eller balanopostitt omfatter betegnelse balanitt, balanopostitt, balanittcandida og genital soppinfeksjon.

<sup>i</sup> Gjennomsnittlig prosentvis økning fra baseline for kanagliflozin 100 mg og 300 mg mot placebo var 3,4 % og 5,2 % mot 0,9 % for totalkolesterol, 9,4 % og 10,3 % mot 4,0 % for HDL-kolesterol, 5,7 % og 9,3 % mot 1,3 % for LDL-kolesterol, 2,2 % og 4,4 % mot 0,7 % for ikke-HDL-kolesterol og 2,4 % og 0,0 % mot 7,6 % for triglyserider.

<sup>j</sup> Gjennomsnittlig endring fra baseline i hematokrit var henholdsvis 2,4 % og 2,5 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,0 % for placebo.

<sup>k</sup> Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i kreatinin var henholdsvis 2,8 % og 4,0 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 1,5 % for placebo.

<sup>l</sup> Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i blodureanitrogen var henholdsvis 17,1 % og 18,0 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 2,7 % for placebo.

<sup>m</sup> Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i blodkalium var henholdsvis 0,5 % og 1,0 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,6 % for placebo.

<sup>n</sup> Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i serumfosfat var henholdsvis 3,6 % og 5,1 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 1,5 % for placebo.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Bivirkninger forbundet med væsketap

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

I den dedikerte kardiovaskulærstudien, hvor pasientene generelt var eldre med høyere andel av diabeteskomplikasjoner, var forekomsten av bivirkninger forbundet med væsketap 2,8 % med kanagliflozin 100 mg, 4,6 % med kanagliflozin 300 mg og 1,9 % med placebo.

For å vurdere risikofaktorer for disse bivirkningene ble det foretatt en større samleanalyse (N = 9439) med pasienter fra åtte kontrollerte fase 3-studier, inkludert begge doser av kanagliflozin. I denne samleanalysen hadde pasienter som brukte loop-diuretika, pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> og pasienter  $\geq 75$  år generelt høyere forekomst av disse bivirkningene. Hos pasienter som brukte loop-diuretika var forekomsten 3,2 % med kanagliflozin 100 mg og 8,8 % med kanagliflozin 300 mg sammenlignet med 4,7 % i kontrollgruppen.

Hos pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> var forekomsten 4,8 % med kanagliflozin 100 mg og 8,1 % med kanagliflozin 300 mg sammenlignet med 2,6 % i kontrollgruppen. Hos pasienter ≥ 75 år var forekomsten 4,9 % med kanagliflozin 100 mg og 8,7 % med kanagliflozin 300 mg sammenlignet med 2,6 % i kontrollgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I den dedikerte kardiovaskulærstudien og den store samleanalysen var forekomsten av seponering som følge av bivirkninger forbundet med væsketap og alvorlige bivirkninger forbundet med væsketap ikke økt med kanagliflozin.

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

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

#### Genitale soppinfeksjoner

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

Candidabalanitt eller -balanopostitt ble rapportert hos henholdsvis 4,2 % og 3,7 % av mannlige pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg, sammenlignet med 0,6 % hos placebobehandlede mannlige pasienter. Blant mannlige pasienter som brukte kanagliflozin, fikk 0,9 % mer enn én infeksjon. Totalt seponerte 0,5 % av mannlige pasienter kanagliflozin som følge av candidabalanitt eller -balanopostitt. Fimose ble rapportert i sjeldne tilfeller, og av og til ble omskjæring foretatt (se pkt. 4.4).

#### Urinveisinfeksjoner

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

#### Benfraktur

I en kardiovaskulær studie med 4327 pasienter med kjent eller høy risiko for kardiovaskulær sykdom, var insidensen av benfraktur henholdsvis 1,6 (kanagliflozin 100 mg), 1,6 (kanagliflozin 300 mg) og 1,1 (placebo) per 100 pasientår, og ubalansen i frakturer oppsto i løpet av de første 26 behandlingssukene. I andre studier med type 2 diabetes og kanagliflozin, som inkluderte en generell diabetespopulasjon på ca. 5800 pasienter, ble det ikke observert noen forskjell i frakturrisiko i forhold til kontroll. Etter 104 ukers behandling hadde kanagliflozin ingen negativ effekt på benmineraltettheten.

#### Spesifikke populasjoner

##### Eldre (≥ 65 år)

I en samleanalyse av åtte placebokontrollerte studier med aktiv kontroll samsvarte sikkerhetsprofilen hos eldre pasienter generelt med sikkerhetsprofilen hos yngre pasienter. Pasienter ≥ 75 år hadde høyere forekomst av bivirkninger forbundet med væsketap (som postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon) med insidenser på henholdsvis 4,9 %, 8,7 % og 2,6 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og i kontrollgruppen. Reduksjon i eGFR (-3,6 % og -5,2 %) ble

rapportert med kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg, sammenlignet med kontrollgruppen (-3,0 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon ( $eGFR < 60 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 60 \text{ ml/minutt}$ )

Pasienter med baseline  $eGFR$  på  $< 60 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$  eller  $CrCl$  på  $< 60 \text{ ml/minutt}$  hadde høyere forekomst av bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon) med insidenser på henholdsvis 4,7 %, 8,1 % og 1,5 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

Totalforekomsten av forhøyet serumkalium var høyere hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon med insidenser på henholdsvis 7,5 %, 12,3 % og 8,1 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo. Vanligvis var økningene forbigående og krevde ikke spesifikk behandling.

Økninger i serumkreatinin på 10-11 % og BUN på ca. 12 % ble observert med begge doser av kanagliflozin. Andelen av pasienter med stor reduksjon i  $eGFR$  ( $> 30 \%$ ) når som helst under behandlingen var henholdsvis 9,3 %, 12,2 % og 4,9 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo. Ved studieslutt hadde 3,0 % av pasientene behandlet med kanagliflozin 100 mg, 4,0 % med kanagliflozin 300 mg og 3,3 % med placebo slik reduksjon (se pkt. 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

#### Behandling

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, andre blodglukosesenkende midler, ekskl. insulin, ATC-kode: A10BX11.

#### Virkningsmekanisme

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

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

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

#### Farmakodynamiske effekter

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

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

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Totalt 10 285 pasienter med type 2 diabetes deltok i ni dobbeltblindede, kontrollerte kliniske effekt- og sikkerhetsstudier gjennomført for å vurdere Invokanas effekt på glykemisk kontroll. Rasefordelingen var 72 % hvite, 16 % asiater, 4 % svarte og 8 % andre grupper. 16 % av pasientene var av spansk opphav. Omtrent 58 % av pasientene var menn. Pasientenes gjennomsnittsalder var 59,6 år (21 år til 96 år), 3082 pasienter var  $\geq 65$  år og 510 pasienter var  $\geq 75$  år. 58 % av pasientene hadde en kroppsmasseindeks (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. I det kliniske utviklingsprogrammet ble 1085 pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> undersøkt.

#### Placebokontrollerte studier

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

**Tabell 2: Effektrresultater fra placebokontrollerte kliniske studier<sup>a</sup>**

	Monoterapi (26 uker)		
	Kanagliflozin		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,06	8,01	7,97
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,77	-1,03	0,14

Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	85,9	86,9	87,5
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-2,8	-3,9	-0,6
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/A <sup>c</sup>
<b>Dobbelbehandlingen med metformin (26 uker)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin</b>		<b>Placebo + metformin (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	7,94	7,95	7,96
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,79	-0,94	-0,17
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	88,7	85,4	86,7
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-3,7	-4,2	-1,2
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Trippebehandlingen med metformin og sulfonylurea (26 uker)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin og sulfonylurea</b>		<b>Placebo + metformin og sulfonylurea (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,13	8,13	8,12
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,85	-1,06	-0,13
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	93,5	93,5	90,8
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-2,1	-2,6	-0,7
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Tilleggsbehandling til insulin<sup>d</sup> (18 uker)</b>			
	<b>Kanagliflozin + insulin</b>		<b>Placebo + insulin (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,33	8,27	8,20
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,63	-0,72	0,01
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (97,5 % CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	96,9	96,7	97,7
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-1,8	-2,3	0,1

Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (97,5 % CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>
--	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------

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

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

<sup>c</sup> Ikke relevant.

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

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

### Studier med aktiv kontroll

Kanagliflozin ble sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin, og sammenlignet med sitagliptin som trippelbehandling med metformin og et sulfonyleurea (tabell 3). Kanagliflozin 100 mg som dobbeltbehandling med metformin ga tilsvarende reduksjon i HbA<sub>1c</sub> fra baseline og 300 mg ga større ( $p < 0,05$ ) reduksjon i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med glimepirid, noe som viser at kanagliflozin ikke er dårligere enn glimepirid. En lavere andel av pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg (5,6 %) og kanagliflozin 300 mg (4,9 %) fikk minst én hypoglykemiepisode i løpet av 52 ukers behandling sammenlignet med gruppen behandlet med glimepirid (34,2 %). I en studie som sammenlignet kanagliflozin 300 mg med sitagliptin 100 mg som trippelbehandling med metformin og et sulfonyleurea, viste kanagliflozin en reduksjon i HbA<sub>1c</sub> som ikke var dårligere ( $p < 0,05$ ) eller som var bedre ( $p < 0,05$ ) i forhold til sitagliptin. Forekomsten av hypoglykemiepisoder med kanagliflozin 300 mg og sitagliptin 100 mg var henholdsvis 40,7 % og 43,2 %. Det ble også observert signifikant reduksjon av kroppsvekt og systolisk blodtrykk sammenlignet med både glimepirid og sitagliptin.

**Tabell 3: Effektresultater fra kliniske studier med aktiv kontroll<sup>a</sup>**

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

- 
- <sup>a</sup> "Intent-to-treat"-populasjon med bruk av siste observasjon i studien før behandling med glykemisk nødmedisin.  
<sup>b</sup>  $p < 0,05$ .  
<sup>c</sup> Ikke relevant.  
<sup>d</sup>  $p < 0,001$ .

### Spesielle populasjoner

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

### Eldre pasienter

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

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

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

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

### Fastende plasmaglukose

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

### Postprandial glukose

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

### Kroppsvekt

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

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

#### Kardiovaskulær sikkerhet

Det ble gjennomført en forhåndsspesifisert interim metaanalyse av det som var ansett som vesentlige kardiovaskulære hendelser i de kliniske fase 2- og 3-studiene med 9632 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 4327 pasienter (44,9 %) med kardiovaskulær sykdom eller høy risiko for kardiovaskulær sykdom som deltar i en pågående kardiovaskulær studie. Risikoforholdet for det sammensatte primære endepunktet (tid til kardiovaskulær død, ikke-fatalt slag, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse) for kanagliflozin (begge doser samlet) sammenlignet med kombinert aktivt og placebo sammenligningspreparat var 0,91 (95 % CI: 0,68, 1,22). Det var derfor ingen holdepunkter for en økning av kardiovaskulær risiko med kanagliflozin i forhold til sammenligningspreparater. Risikoforholdet for 100 mg og 300 mg dose var likt.

#### Blodtrykk

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

#### Pasienter med baseline $HbA_{1c} > 10\%$ til $\leq 12\%$

En substudie med pasienter med baseline  $HbA_{1c}$  på  $> 10\%$  til  $\leq 12\%$  med kanagliflozin som monoterapi medførte en reduksjon fra baseline i  $HbA_{1c}$  (ikke placebojustert) på henholdsvis -2,13 % og -2,56 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg.

#### Pediatrik populasjon

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

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

#### Absorpsjon

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



### Distribusjon

Kanagliflozins gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved steady-state etter én intravenøs infusjon hos friske forsøkspersoner var 119 liter, noe som indikerer omfattende vevsdistribusjon. Kanagliflozin har høy plasmaproteinbinding (99 %), hovedsakelig til albumin. Proteinbindingen er uavhengig av kanagliflozins plasmakonsentrasjon. Proteinbindingen er ikke vesentlig endret hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

### Biotransformasjon

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

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

### Eliminasjon

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

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

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

### Egenskaper hos spesielle populasjoner

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

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

Kanagliflozin fjernes i ubetydelig grad ved hemodialyse.

#### Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

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

### Eldre (> 65 år)

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

### Pediatrik populasjon

Det er ikke utført studier av farmakokinetikken til kanagliflozin hos pediatriske pasienter.

### Egenskaper hos andre spesielle populasjoner

#### Farmakogenetikk

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

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

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

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

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

En studie med juvenile rotter som fikk kanagliflozin postnatalt fra dag 1 til dag 90 viste ikke økt følsomhet sammenlignet med effekter observert hos voksne rotter. Det ble imidlertid registrert nyrebekkenutvidelse ved et nivå uten observerte effekter (NOEL) ved eksponering henholdsvis 2,4 ganger og 0,6 ganger klinisk eksponering ved 100 mg og 300 mg dose, som ikke ble fullstendig reversert i løpet av den ca. 1 måned lange restitueringsperioden. Vedvarende nyrefunn hos juvenile rotter kan sannsynligvis tilskrives redusert evne hos rotnyrer i utvikling til å håndtere økt urinvolum forårsaket av kanagliflozin, da funksjonell modning av rotnyrer pågår til 6 ukers alder.

Kanagliflozin økte ikke forekomsten av svulster hos hann- og hunnmus i en 2-årig studie med doser på 10, 30 og 100 mg/kg. Den høyeste dosen på 100 mg/kg var inntil 14 ganger den kliniske dosen på 300 mg basert på AUC-eksponering. Kanagliflozin økte forekomsten av testikulære Leydigcellesvulster hos hannrotter ved alle undersøkte doser (10, 30 og 100 mg/kg). Den laveste dosen på 10 mg/kg er ca. 1,5 ganger den kliniske dosen på 300 mg basert på AUC-eksponering. De høyere dosene av kanagliflozin (100 mg/kg) hos hann- og hunnrotter økte forekomsten av feokromocytom og nyretubulisvulster. Basert på AUC-eksponering er NOEL på 30 mg/kg/døgn for feokromocytom og nyretubulisvulster ca. 4,5 ganger eksponeringen ved en klinisk døgndose på 300 mg. Basert på prekliniske og kliniske mekanismestudier anses Leydigcellesvulster, nyretubulisvulster og feokromocytom å være rottespesifikke. Kanagliflozininduserte

nyretubulisvulster og feokromocytom hos rotter synes å skyldes karbohydratmalabsorpsjon som følge av kanagliflozins hemmende effekt på intestinal SGLT1 i rottetarm. Kliniske mekanismestudier har ikke vist karbohydratmalabsorpsjon hos mennesker ved kanagliflozindoser opp til 2 ganger maksimal anbefalt klinisk dose. Leydigcellesvulstene er forbundet med en økning i luteiniserende hormon (LH), som er en kjent mekanisme for dannelse av Leydigcellesvulster hos rotter. I en 12-ukers klinisk studie økte ikke ustimulert LH hos mannlige pasienter behandlet med kanagliflozin.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Laktose vannfri  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroksypropylcellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

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

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

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

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse

Belgia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/884/001 (10 tabletter)

EU/1/13/884/002 (30 tabletter)

EU/1/13/884/003 (90 tabletter)

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

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. november 2013

**10. OPPDATERINGSDATO**

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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Invokana 300 mg tablett, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 300 mg kanagliflozin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 117,78 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

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

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Invokana er indisert til voksne i alderen 18 år og eldre med type 2 diabetes mellitus for å bedre glykemisk kontroll som:

Monoterapi

Når kosthold og fysisk aktivitet alene ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll hos pasienter hvor bruk av metformin ikke anses egnet som følge av intoleranse eller kontraindikasjoner.

Tilleggsbehandling

Tilleggsbehandling til andre glukosesenkende legemidler, inkludert insulin, når disse, sammen med kosthold og fysisk aktivitet, ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data for forskjellige tilleggsbehandlinger).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

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

#### Eldre ( $\geq 65$ år)

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

#### Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med eGFR på 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til < 90 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl på 60 ml/minutt til < 90 ml/minutt.

Behandling med kanagliflozin skal ikke innledes hos pasienter med eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl < 60 ml/minutt. Hos pasienter som tåler kanagliflozin hvor eGFR faller vedvarende til under 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl 60 ml/minutt, bør dosen av kanagliflozin justeres til eller opprettholdes på 100 mg én gang daglig. Behandling med kanagliflozin skal seponeres ved vedvarende eGFR under 45 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller vedvarende CrCl under 45 ml/minutt (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Kanagliflozin skal heller ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom eller hos pasienter i dialyse da det ikke forventes å ha effekt i slike populasjoner (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

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

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

#### Pediatrisk populasjon

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

#### Administrasjonsmåte

Til oral bruk

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

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Generelt

Invokana er ikke undersøkt hos pasienter med type 1 diabetes og er derfor ikke anbefalt til bruk hos disse pasientene.

Invokana skal ikke brukes til behandling av diabetisk ketoacidose da det ikke vil ha effekt i denne sammenheng.

### Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

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

Kanagliflozindosen bør derfor begrenses til 100 mg én gang daglig hos pasienter med  $eGFR < 60$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller  $CrCl < 60$  ml/minutt, og kanagliflozin skal ikke brukes hos pasienter med  $eGFR < 45$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller  $CrCl < 45$  ml/minutt (se pkt. 4.2). Kanagliflozin er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon ( $eGFR < 30$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller  $CrCl < 30$  ml/minutt) eller terminal nyresykdom.

Overvåkning av nyrefunksjon anbefales som følger:

- Før oppstart av behandling med kanagliflozin og deretter minst årlig (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2)
- Før oppstart av samtidig behandling med andre legemidler som kan redusere nyrefunksjonen og deretter regelmessig
- Ved nyrefunksjon som nærmer seg moderat nedsatt nyrefunksjon, minst 2 ganger til 4 ganger i året. Dersom nyrefunksjonen faller vedvarende under  $eGFR < 45$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller  $CrCl < 45$  ml/minutt, skal kanagliflozinbehandling seponeres.

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

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

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

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

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

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

### Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert livstruende tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert kanagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av kanagliflozin gir økt sannsynlighet for DKA.

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

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

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med kanagliflozin gjenopptas straks pasientens tilstand er stabilisert.

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

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

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

Sikkerhet og effekt av kanagliflozin hos pasienter med type 1 diabetes er ikke fastslått, og kanagliflozin skal ikke brukes til behandling av pasienter med diabetes type 1. Begrensede data fra kliniske studier antyder at DKA forekommer med frekvensen vanlig hos pasienter med type 1 diabetes som behandles med SGLT2-hemmere.

### Forhøyet hematokritverdi

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

### Eldre ( $\geq 65$ år)

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

### Genitale soppinfeksjoner

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



## Hjertesvikt

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

## Urinprøver

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

## Laktoseintoleranse

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

### Farmakodynamiske interaksjoner

#### Diuretika

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

#### Insulin og insulinsekresjonsstimulerende midler

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

### Farmakokinetiske interaksjoner

#### Andre legemidlers påvirkning av kanagliflozin

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

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

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

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

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

#### Kanagliflozins påvirkning av andre legemidler

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

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

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

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

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

#### Legemiddel/laboratorieanalyse-interferens

##### 1,5 AG-analyse

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

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

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

### Amming

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

## Fertilitet

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

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

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til kanagliflozin ble undersøkt hos 10 285 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 3139 pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg og 3506 pasienter behandlet med kanagliflozin 300 mg, som fikk legemidlet i ni dobbeltblindede, kontrollerte, kliniske fase 3-studier.

Primærvurderingen av sikkerhet og tolerabilitet ble foretatt i en samlet analyse (n = 2313) av fire 26-ukers placebokontrollerte kliniske studier (monoterapi og tilleggshandling til metformin, metformin og et sulfonylurea samt metformin og pioglitazon). De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling var hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller et sulfonylurea, vulvovaginal candidiasis, urinveisinfeksjon og polyuri eller pollakisuri (dvs. høy vannlatingsfrekvens). Bivirkninger som medførte seponering hos  $\geq 0,5$  % av alle kanagliflozinbehandlede pasienter i disse studiene var vulvovaginal candidiasis (0,7 % av kvinnelige pasienter) og balanitt eller balanopostitt (0,5 % av mannlige pasienter). Ytterligere sikkerhetsanalyser (inkludert langtidsdata) av data fra hele kanagliflozinprogrammet (studier med placebo og aktiv kontroll) ble gjennomført for å vurdere rapporterte uønskede hendelser for å identifisere bivirkninger (se tabell 1) (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 1 er basert på samlet analyse av de fire 26-ukers placebokontrollerte studiene (n = 2313) beskrevet ovenfor. Bivirkninger rapportert fra verdensomspennende bruk av kanagliflozin etter markedsføring er også tatt med i tabellen. Bivirkningene listet opp nedenfor er klassifisert i henhold til frekvens og organklassesystem. Frekvenskategoriene er definert ved følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 1: Bivirkningstabell (MedDRA) fra placebokontrollerte studier<sup>a</sup> og fra erfaring etter markedsføring**

<b>Organklassesystem</b> Frekvens	<b>Bivirkning</b>
<b><i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i></b>	
svært vanlige	Hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller sulfonylurea
mindre vanlige	Dehydrering*
sjeldne	Diabetisk ketoacidose**
<b><i>Nevrologiske sykdommer</i></b>	
mindre vanlige	Postural svimmelhet*, synkope*
<b><i>Karsykdommer</i></b>	
mindre vanlige	Hypotensjon*, ortostatisk hypotensjon*

<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
vanlige	Forstoppelse, tørste <sup>b</sup> , kvalme
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
mindre vanlige	Utslett <sup>c</sup> , urticaria
ikke kjent	Angioødem <sup>d</sup>
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
mindre vanlige	Benfraktur <sup>e</sup>
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
vanlige	Polyuri eller pollakisuri <sup>f</sup> , urinveisinfeksjon (pyelonefritt og urosepsis er rapportert etter markedsføring)
mindre vanlige	Nyresvikt (hovedsakelig i forbindelse med væsketap)
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
svært vanlige	Vulvovaginal candidiasis <sup>**·g</sup>
vanlige	Balanitt eller balanopostitt <sup>**·h</sup>
<b>Undersøkelser</b>	
vanlige	Dyslipidemi <sup>i</sup> , økt hematokritt <sup>**·j</sup>
mindre vanlige	Økt blodkreatinin <sup>**·k</sup> , økt blodurea <sup>**·l</sup> , økt blodkalium <sup>**·m</sup> , økt blodfosfat <sup>n</sup>

\* Forbundet med væsketap, se pkt. 4.4.

\*\* Se pkt. 4.4.

<sup>a</sup> Sikkerhetsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (inkludert studier med pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, eldre pasienter [ $\geq 55$  år til  $\leq 80$  år], pasienter med økt kardiovaskulær risiko) samsvarte generelt med bivirkningene identifisert i denne tabellen.

<sup>b</sup> Tørste omfatter betegnelse tørste, munntørrehet og polydipsi.

<sup>c</sup> Utslett omfatter betegnelse erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett, pustulært utslett og vesikulært utslett.

<sup>d</sup> Basert på erfaring med kanagliflozin etter markedsføring.

<sup>e</sup> Benfraktur ble rapportert hos henholdsvis 0,7 % og 0,6 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,3 % for placebo. Se avsnitt om benfraktur nedenfor for ytterligere informasjon.

<sup>f</sup> Polyuri eller pollakisuri omfatter betegnelse polyuri, pollakisuri, påtrengende vannlatingsbehov, nokturi og økt urinmengde.

<sup>g</sup> Vulvovaginal candidiasis omfatter betegnelse vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal soppinfeksjon, vulvovaginitt, vaginal infeksjon, vulvitt og genital soppinfeksjon.

<sup>h</sup> Balanitt eller balanopostitt omfatter betegnelse balanitt, balanopostitt, balanittcandida og genital soppinfeksjon.

<sup>i</sup> Gjennomsnittlig prosentvis økning fra baseline for kanagliflozin 100 mg og 300 mg mot placebo var 3,4 % og 5,2 % mot 0,9 % for total kolesterol, 9,4 % og 10,3 % mot 4,0 % for HDL-kolesterol, 5,7 % og 9,3 % mot 1,3 % for LDL-kolesterol, 2,2 % og 4,4 % mot 0,7 % for ikke-HDL-kolesterol og 2,4 % og 0,0 % mot 7,6 % for triglyserider.

<sup>j</sup> Gjennomsnittlig endring fra baseline i hematokrit var henholdsvis 2,4 % og 2,5 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,0 % for placebo.

<sup>k</sup> Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i kreatinin var henholdsvis 2,8 % og 4,0 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 1,5 % for placebo.

<sup>l</sup> Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i blodureanitrogen var henholdsvis 17,1 % og 18,0 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 2,7 % for placebo.

<sup>m</sup> Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i blodkalium var henholdsvis 0,5 % og 1,0 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,6 % for placebo.

<sup>n</sup> Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i serumfosfat var henholdsvis 3,6 % og 5,1 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 1,5 % for placebo.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Bivirkninger forbundet med væsketap

I den samlede analysen av de fire 26-ukers placebokontrollerte studiene var forekomsten av alle bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon,

hypotensjon, dehydrering og synkope) 1,2 % for kanagliflozin 100 mg, 1,3 % for kanagliflozin 300 mg og 1,1 % for placebo. Forekomsten ved kanagliflozinbehandling i de to studiene med aktiv kontroll var tilsvarende som for sammenligningspreparater.

I den dedikerte kardiovaskulærstudien, hvor pasientene generelt var eldre med høyere andel av diabeteskomplikasjoner, var forekomsten av bivirkninger forbundet med væsketap 2,8 % med kanagliflozin 100 mg, 4,6 % med kanagliflozin 300 mg og 1,9 % med placebo.

For å vurdere risikofaktorer for disse bivirkningene ble det foretatt en større samleanalyse (N = 9439) med pasienter fra åtte kontrollerte fase 3-studier, inkludert begge doser av kanagliflozin. I denne samleanalysen hadde pasienter som brukte loop-diuretika, pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> og pasienter ≥ 75 år generelt høyere forekomst av disse bivirkningene. Hos pasienter som brukte loop-diuretika var forekomsten 3,2 % med kanagliflozin 100 mg og 8,8 % med kanagliflozin 300 mg sammenlignet med 4,7 % i kontrollgruppen. Hos pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> var forekomsten 4,8 % med kanagliflozin 100 mg og 8,1 % med kanagliflozin 300 mg sammenlignet med 2,6 % i kontrollgruppen. Hos pasienter ≥ 75 år var forekomsten 4,9 % med kanagliflozin 100 mg og 8,7 % med kanagliflozin 300 mg sammenlignet med 2,6 % i kontrollgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I den dedikerte kardiovaskulærstudien og den store samleanalysen var forekomsten av seponering som følge av bivirkninger forbundet med væsketap og alvorlige bivirkninger forbundet med væsketap ikke økt med kanagliflozin.

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

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

#### Genitale soppiinfeksjoner

Vulvovaginal candidiasis (inkludert vulvovaginititt og vulvovaginal soppiinfeksjon) ble rapportert hos henholdsvis 10,4 % og 11,4 % av kvinnelige pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg, sammenlignet med 3,2 % hos placebobehandlede kvinnelige pasienter. De fleste rapporter om vulvovaginal candidiasis forekom de første fire månedene med kanagliflozinbehandling. Blant kvinnelige pasienter som brukte kanagliflozin, fikk 2,3 % mer enn én infeksjon. Totalt seponerte 0,7 % av alle kvinnelige pasienter kanagliflozin som følge av vulvovaginal candidiasis (se pkt. 4.4).

Candidabalanitt eller -balanopostitt ble rapportert hos henholdsvis 4,2 % og 3,7 % av mannlige pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg, sammenlignet med 0,6 % hos placebobehandlede mannlige pasienter. Blant mannlige pasienter som brukte kanagliflozin, fikk 0,9 % mer enn én infeksjon. Totalt seponerte 0,5 % av mannlige pasienter kanagliflozin som følge av candidabalanitt eller -balanopostitt. Fimose ble rapportert i sjeldne tilfeller, og av og til ble omskjæring foretatt (se pkt. 4.4).

#### Urinveisinfeksjoner

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

#### Benfraktur

I en kardiovaskulær studie med 4327 pasienter med kjent eller høy risiko for kardiovaskulær sykdom, var insidensen av benfraktur henholdsvis 1,6 (kanagliflozin 100 mg), 1,6 (kanagliflozin 300 mg) og

1,1 (placebo) per 100 pasientår og ubalansen i frakturer oppsto i løpet av de første 26 behandlingsukene. I andre studier med type 2 diabetes og kanagliflozin, som inkluderte en generell diabetespopulasjon på ca. 5800 pasienter, ble det ikke observert noen forskjell i frakturrisiko i forhold til kontroll. Etter 104 ukers behandling hadde kanagliflozin ingen negativ effekt på benmineraltettheten.

### Spesifikke populasjoner

#### Eldre ( $\geq 65$ år)

I en samleanalyse av åtte placebokontrollerte studier med aktiv kontroll samsvarte sikkerhetsprofilen hos eldre pasienter generelt med sikkerhetsprofilen hos yngre pasienter. Pasienter  $\geq 75$  år hadde høyere forekomst av bivirkninger forbundet med væsketap (som postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon) med insidenser på henholdsvis 4,9 %, 8,7 % og 2,6 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og i kontrollgruppen. Reduksjon i eGFR (-3,6 % og -5,2 %) ble rapportert med kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg, sammenlignet med kontrollgruppen (-3,0 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Nedsatt nyrefunksjon (eGFR $< 60$ ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl $< 60$ ml/minutt)

Pasienter med baseline eGFR på  $< 60$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl på  $< 60$  ml/minutt hadde høyere forekomst av bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon) med insidenser på henholdsvis 4,7 %, 8,1 % og 1,5 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

Totalforekomsten av forhøyet serumkalium var høyere hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon med insidenser på henholdsvis 7,5 %, 12,3 % og 8,1 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo. Vanligvis var økningene forbigående og krevde ikke spesifikk behandling.

Økninger i serumkreatinin på 10-11 % og BUN på ca. 12 % ble observert med begge doser av kanagliflozin. Andelen av pasienter med stor reduksjon i eGFR ( $> 30$  %) når som helst under behandlingen var henholdsvis 9,3 %, 12,2 % og 4,9 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo. Ved studieslutt hadde 3,0 % av pasientene behandlet med kanagliflozin 100 mg, 4,0 % med kanagliflozin 300 mg og 3,3 % med placebo slik reduksjon (se pkt. 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

### Behandling

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, andre blodglukosesenkende midler, ekskl. insulin, ATC-kode: A10BX11.

#### Virkningsmekanisme

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

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

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

#### Farmakodynamiske effekter

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

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

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Totalt 10 285 pasienter med type 2 diabetes deltok i ni dobbeltblindede, kontrollerte kliniske effekt- og sikkerhetsstudier gjennomført for å vurdere Invokanas effekt på glykemisk kontroll. Rasefordelingen var 72 % hvite, 16 % asiater, 4 % svarte og 8 % andre grupper. 16 % av pasientene var av spansk opphav. Omtrent 58 % av pasientene var menn. Pasientenes gjennomsnittsalder var

59,6 år (21 år til 96 år), 3082 pasienter var  $\geq 65$  år og 510 pasienter var  $\geq 75$  år. 58 % av pasientene hadde en kroppsmasseindeks (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. I det kliniske utviklingsprogrammet ble 1085 pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> til  $< 60$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> undersøkt.

### Placebokontrollerte studier

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

**Tabell 2: Effekresultater fra placebokontrollerte kliniske studier<sup>a</sup>**

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



<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	93,5	93,5	90,8
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-2,1	-2,6	-0,7
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Tilleggsbehandling til insulin<sup>d</sup> (18 uker)</b>			
	<b>Kanagliflozin + insulin</b>		<b>Placebo + insulin (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,33	8,27	8,20
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,63	-0,72	0,01
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (97,5 % CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	96,9	96,7	97,7
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-1,8	-2,3	0,1
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (97,5 % CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>

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

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

<sup>c</sup> Ikke relevant.

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

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

#### Studier med aktiv kontroll

Kanagliflozin ble sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin, og sammenlignet med sitagliptin som trippelbehandling med metformin og et sulfonyleurea (tabell 3). Kanagliflozin 100 mg som dobbeltbehandling med metformin ga tilsvarende reduksjon i HbA<sub>1c</sub> fra baseline og 300 mg ga større ( $p < 0,05$ ) reduksjon i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med glimepirid, noe som viser at kanagliflozin ikke er dårligere enn glimepirid. En lavere andel av pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg (5,6 %) og kanagliflozin 300 mg (4,9 %) fikk minst én hypoglykemiepisode i løpet av 52 ukers behandling sammenlignet med gruppen behandlet med glimepirid (34,2 %). I en studie som sammenlignet kanagliflozin 300 mg med sitagliptin 100 mg som trippelbehandling med metformin og et sulfonyleurea, viste kanagliflozin en reduksjon i HbA<sub>1c</sub> som ikke var dårligere ( $p < 0,05$ ) eller som var bedre ( $p < 0,05$ ) i forhold til sitagliptin. Forekomsten av hypoglykemiepisoder med kanagliflozin 300 mg og sitagliptin 100 mg var henholdsvis 40,7 % og 43,2 %. Det ble også observert signifikant reduksjon av kroppsvekt og systolisk blodtrykk sammenlignet med både glimepirid og sitagliptin.

**Tabell 3: Effektresultater fra kliniske studier med aktiv kontroll<sup>a</sup>**

<b>Sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin (52 uker)</b>			
	<b>kanagliflozin + metformin</b>		<b>Glimepirid (titrert) + metformin (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	7,78	7,79	7,83
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,82	-0,93	-0,81
Forskjell fra glimepirid (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>

<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	86,8	86,6	86,6
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-4,2	-4,7	1,0
Forskjell fra glimepirid (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sammenlignet med sitagliptin som trippelbehandling med metformin og sulfonylurea (52 uker)</b>			
	<b>kanagliflozin 300 mg + metformin og sulfonylurea (N = 377)</b>	<b>Sitagliptin 100 mg + metformin og sulfonylurea (N = 378)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,12	8,13	
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-1,03	-0,66	
Forskjell fra sitagliptin (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/A <sup>c</sup>	
<b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,6	35,3	
<b>Kroppsvekt</b>			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	87,6	89,6	
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-2,5	0,3	
Forskjell fra sitagliptin (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/A <sup>c</sup>	

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

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

<sup>c</sup> Ikke relevant.

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

### Spesielle populasjoner

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

### Eldre pasienter

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

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

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

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

### Fastende plasmaglukose

I fire placebokontrollerte studier medførte behandling med kanagliflozin som monoterapi eller tilleggbehandling til ett eller to orale glukosesenkende legemidler, en gjennomsnittlig endring fra baseline i forhold til placebo i FPG på henholdsvis -1,2 mmol/l til -1,9 mmol/l for kanagliflozin

100 mg og -1,9 mmol/l til -2,4 mmol/l for kanagliflozin 300 mg. Reduksjonen vedvarte gjennom behandlingsperioden og var nesten maksimal etter første behandlingsdag.

#### Postprandial glukose

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

#### Kroppsvekt

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

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

#### Kardiovaskulær sikkerhet

Det ble gjennomført en forhåndsspesifisert interim metaanalyse av det som var ansett som vesentlige kardiovaskulære hendelser i de kliniske fase 2- og 3-studiene med 9632 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 4327 pasienter (44,9 %) med kardiovaskulær sykdom eller høy risiko for kardiovaskulær sykdom som deltar i en pågående kardiovaskulær studie. Risikoforholdet for det sammensatte primære endepunktet (tid til kardiovaskulær død, ikke-fatalt slag, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse) for kanagliflozin (begge doser samlet) sammenlignet med kombinert aktivt og placebo sammenligningspreparat var 0,91 (95 % CI: 0,68, 1,22). Det var derfor ingen holdepunkter for en økning av kardiovaskulær risiko med kanagliflozin i forhold til sammenligningspreparater. Risikoforholdet for 100 mg og 300 mg dose var likt.

#### Blodtrykk

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

#### Pasienter med baseline $HbA_{1c} > 10\%$ til $\leq 12\%$

En substudie med pasienter med baseline  $HbA_{1c}$  på  $> 10\%$  til  $\leq 12\%$  med kanagliflozin som monoterapi medførte en reduksjon fra baseline i  $HbA_{1c}$  (ikke placebojustert) på henholdsvis -2,13 % og -2,56 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg.

#### Pediatrik populasjon

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

### Absorpsjon

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

### Distribusjon

Kanagliflozins gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved steady-state etter én intravenøs infusjon hos friske forsøkspersoner var 119 liter, noe som indikerer omfattende vevsdistribusjon. Kanagliflozin har høy plasmaproteinbinding (99 %), hovedsakelig til albumin. Proteinbindingen er uavhengig av kanagliflozins plasmakonsentrasjon. Proteinbindingen er ikke vesentlig endret hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

### Biotransformasjon

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

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

### Eliminasjon

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

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

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

### Egenskaper hos spesielle populasjoner

#### Nedsatt nyrefunksjon

I en åpen enkeltdosestudie ble farmakokinetikken til kanagliflozin 200 mg undersøkt hos forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (klassifisert ved hjelp av CrCl basert på

Cockroft-Gault-formelen) sammenlignet med friske forsøkspersoner. Studien inkluderte 8 forsøkspersoner med normal nyrefunksjon ( $\text{CrCl} \geq 80$  ml/minutt), 8 forsøkspersoner med lett nedsatt nyrefunksjon ( $\text{CrCl}$  50 ml/minutt til  $< 80$  ml/minutt), 8 forsøkspersoner med moderat nedsatt nyrefunksjon ( $\text{CrCl}$  30 ml/minutt til  $< 50$  ml/minutt), 8 forsøkspersoner med sterkt nedsatt nyrefunksjon ( $\text{CrCl} < 30$  ml/minutt) og 8 forsøkspersoner med terminal nyresykdom i hemodialyse.

$C_{\text{max}}$  for kanagliflozin var moderat økt med 13 %, 29 % og 29 % hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon, men ikke hos forsøkspersoner i hemodialyse.

Sammenlignet med friske forsøkspersoner var plasma AUC for kanagliflozin økt med ca. 17 %, 63 % og 50 % hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon, men lik hos forsøkspersoner med terminal nyresykdom og friske forsøkspersoner.

Kanagliflozin fjernes i ubetydelig grad ved hemodialyse.

#### Nedsatt leverfunksjon

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

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

#### Eldre ( $\geq 65$ år)

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

#### Pediatrik populasjon

Det er ikke utført studier av farmakokinetikken til kanagliflozin hos pediatrike pasienter.

#### Andre spesielle populasjoner

##### Farmakogenetikk

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

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

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

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

En studie med juvenile rotter som fikk kanagliflozin postnalt fra dag 1 til dag 90 viste ikke økt følsomhet sammenlignet med effekter observert hos voksne rotter. Det ble imidlertid registrert nyrebekkenutvidelse ved et nivå uten observerte effekter (NOEL) ved eksponering henholdsvis 2,4 ganger og 0,6 ganger klinisk eksponering ved 100 mg og 300 mg dose, som ikke ble fullstendig reversert i løpet av den ca. 1 måned lange restitueringsperioden. Vedvarende nyrefunn hos juvenile rotter kan sannsynligvis tilskrives redusert evne hos rottenyrer i utvikling til å håndtere økt urinvolum forårsaket av kanagliflozin, da funksjonell modning av rottenyrer pågår til 6 ukers alder.

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Laktose vannfri  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroksypropylcellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Polyvinylalkohol  
Titandioksid (E171)  
Makrogol 3350  
Talkum

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

Polyvinylklorid (PVC/Alu) perforert endoseblisterpakning.

Pakningsstørrelser med 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

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

Ingen spesielle forholdsregler.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

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

EU/1/13/884/005 (10 tabletter)

EU/1/13/884/006 (30 tabletter)

EU/1/13/884/007 (90 tabletter)

EU/1/13/884/008 (100 tabletter)

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. november 2013

### **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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



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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

Legemiddel underlagt reseptplikt.

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

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

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

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Invokana 100 mg tablett, filmdrasjerte  
Invokana 300 mg tablett, filmdrasjerte  
kanagliflozin

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

### 8. UTLØPSDATO

Utl.dato

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

invokana 100 mg  
invokana 300 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Invokana 100 mg tabletter

Invokana 300 mg tabletter

kanagliflozin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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

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

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

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

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

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

"Orale glukosesenkende legemidler" er legemidler som brukes av voksne til behandling av type 2 diabetes.

Dette legemidlet virker ved å øke mengden av sukker som fjernes fra kroppen i urinen. Dette reduserer mengden av sukker i blodet.

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

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

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

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

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

**Bruk ikke Invokana:**



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

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet, og under behandling:

- om hva du kan gjøre for å forebygge dehydrering (uttørring)
- dersom du har type 1 diabetes (kroppen produserer ikke noe insulin). Invokana bør ikke brukes til å behandle denne tilstanden
- dersom du opplever raskt vekttap, kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue), søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din, må du umiddelbart kontakte lege eller nærmeste sykehus. Disse symptomene kan være tegn på diabetisk ketoacidose, en tilstand du kan få ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet ditt, noe som påvises i tester. Risikoen for å få diabetisk ketoacidose kan være forhøyet ved langvarig faste, høyt alkoholinntak, dehydrering, brå reduksjon i insulindosen eller økt insulinbehov på grunn av større operasjoner eller alvorlig sykdom
- dersom du har diabetisk ketoacidose (en følgesykdom ved diabetes med høyt blodsukker, raskt vekttap, kvalme eller oppkast). Invokana bør ikke brukes til å behandle denne tilstanden
- dersom du har alvorlige nyreproblemer eller går til dialyse
- dersom du har alvorlige leverproblemer
- dersom du noen gang har hatt alvorlig hjertesykdom eller slag
- dersom du bruker legemidler til å senke blodtrykket (antihypertensiva) eller noen gang har hatt lavt blodtrykk (hypotensjon). Mer informasjon gis nedenfor under "Andre legemidler og Invokana".

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

### **Nyrefunksjon**

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

### **Uringlukose**

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

### **Barn og ungdom**

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

### **Andre legemidler og Invokana**

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

Informert særlig legen dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- andre antidiabetika - insulin eller sulfonyleurea (som glimepirid eller glipizid) – legen kan ønske å redusere dosen for å unngå at blodsukkernivået blir for lavt (hypoglykemi)
- legemidler som brukes til å senke blodtrykket (antihypertensiva), inkludert diuretika (legemidler som brukes til å fjerne væskeoverskudd i kroppen, også kjent som vandrivende legemidler) da dette legemidlet også kan senke blodtrykket ved å fjerne væskeoverskudd i kroppen. Mulige tegn på for stort væsketap fra kroppen er listet opp øverst i avsnitt 4 "Mulige bivirkninger".
- johannesurt (et naturlegemiddel til behandling av depresjon)
- karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital (legemidler til kontroll av krampeanfall)
- efavirenz eller ritonavir (legemidler som brukes til å behandle HIV-infeksjon)
- rifampicin (et antibiotikum som brukes til å behandle tuberkulose)
- kolestyramin (et legemiddel som brukes til å redusere kolesterolnivået i blodet). Se avsnitt 3, "Hvordan du bruker Invokana".

- digoksin eller digitoksin (legemidler som brukes ved visse hjerteproblemer). Det kan være nødvendig å sjekke nivået av digoksin eller digitoksin i blodet dersom det tas sammen med Invokana.
- dabigatran (blodfortynnende legemiddel som reduserer risikoen for blodpropp).

### **Graviditet og amming**

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

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

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

### **Invokana inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

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

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

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

- Startdosen av Invokana er én 100 mg tablett daglig. Legen bestemmer om dosen din skal økes til 300 mg.
- Legen kan begrense dosen til 100 mg dersom du har et nyreproblem.
- Legen foreskriver den styrken som passer for deg.

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

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

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

### **Kosthold og fysisk aktivitet**

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

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

Kontakt lege omgående dersom du tar for mye av dette legemidlet.

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

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

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

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

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

### **Slutt å ta Invokana og oppsøk lege så snart som mulig dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger:**

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

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

Mulige tegn på dehydrering er:

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

### **Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:**

#### **Diabetisk ketoacidose (sjelden, kan ramme inntil 1 av 1 000 personer)**

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

- forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet
- raskt vekttap
- kvalme eller oppkast
- magesmerter
- overdreven tørste
- rask og dyp pust
- forvirring
- uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue)
- søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten.

Dette kan oppstå uavhengig av blodsukkernivået. Legen din kan bestemme seg for å midlertidig eller permanent stoppe behandlingen din med Invokana.

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

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

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

Mulige tegn på lavt blodsukker er:

- tåkesyn
- prikking i leppene

- skjelving, svetting, blekhet
- humørendring eller angst eller forvirring.

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

### **Andre bivirkninger:**

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

- gjærsoppinfeksjon i skjeden.

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

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

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

- utslett eller rød hud – dette kan være kløende og omfatte utstående klumper, væsning eller blemmer
- elveblest
- blodprøver som kan vise endringer forbundet med nyrefunksjon (kreatinin eller urea) eller kalium
- blodprøver som kan vise økninger i nivået av fosfat i blodet
- benbrudd
- nyresvikt (hovedsakelig som følge av for stort væsketap fra kroppen).

#### **Ikke kjent**

- alvorlig allergisk reaksjon (kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg som kan medføre puste- eller svelgevansker).

#### **Melding av bivirkninger**

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

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Invokana

- Virkestoff er kanagliflozin.
  - Hver tablett inneholder 100 mg eller 300 mg kanagliflozin.
- Andre innholdsstoffer er:
  - tablettkjerne: krysskarmellosenatrium, hydroksypropylcellulose, laktose vannfri, magnesiumstearat og mikrokrySTALLinsk cellulose
  - filmdrasjering: makrogol (3350), polyvinylalkohol, talkum og titandioksid (E171). 100 mg tablett inneholder også jernoksid gult (E172).

### Hvordan Invokana ser ut og innholdet i pakningen

- Invokana 100 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er gule, kapselformede, 11 mm lange, med "CFZ" på den ene siden og "100" på den andre siden.
- Invokana 300 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er hvite, kapselformede, 17 mm lange, med "CFZ" på den ene siden og "300" på den andre siden.

Invokana er tilgjengelig i PVC/aluminium perforert endoseblister. Pakningsstørrelsene er esker med 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### 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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 2 071 800

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1494 567 444

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 444

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

**Andre informasjonskilder**

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