

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Invokana 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 100 mg kanagliflozin.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 39,2 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Tabletten är gul, kapselformad, cirka 11 mm lång, med omedelbar frisättning och filmdragerad, med ”CFZ” på den ena sidan och ”100” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Invokana är avsett för vuxna i åldern 18 år och äldre med diabetes mellitus typ 2 för att förbättra den glykemiska kontrollen som:

Monoterapi

När enbart kost och motion inte ger adekvat glykemisk kontroll hos patienter till vilka användning av metformin anses olämplig på grund av intolerans eller kontraindikationer.

Tilläggsbehandling

Tilläggsbehandling tillsammans med andra glukossänkande läkemedel inklusive insulin när dessa tillsammans med kost och motion inte ger adekvat glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika tilläggsbehandlingar).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade startdosen av kanagliflozin är 100 mg en gång dagligen. Hos patienter som tolererar kanagliflozin 100 mg en gång dagligen med eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl ≥ 60 ml/min och som behöver striktare glykemisk kontroll, kan dosen ökas till 300 mg en gång dagligen oralt (se nedan samt avsnitt 4.4).

Försiktighet bör iaktas vid dosökning till patienter ≥ 75 år, patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller till andra patienter hos vilka den initiala kanagliflozininducerade diuresen medför en

risk (se avsnitt 4.4). Hos patienter med tecken på volymförlust rekommenderas att detta tillstånd korrigeras innan behandling med kanagliflozin sätts in (se avsnitt 4.4).

När kanagliflozin används som tilläggsbehandling tillsammans med insulin eller en insulinsekretagog (t.ex. sulfonureid) kan en lägre dos insulin eller insulinsekretagog övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Äldre (≥ 65 år)

Njurfunktion och risk för volymförlust bör beaktas (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med eGFR 60 ml/min/1,73 m² till < 90 ml/min/1,73 m² eller CrCl 60 ml/min till < 90 ml/min behövs ingen dosjustering.

Kanagliflozin bör inte sättas in till patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min. Hos patienter som tolererar kanagliflozin där eGFR stadigvarande sjunker till under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl 60 ml/min, ska dosen kanagliflozin justeras till eller bibehållas vid 100 mg en gång dagligen. Kanagliflozin bör sättas ut om eGFR stadigvarande ligger under 45 ml/min/1,73 m² eller om CrCl stadigvarande ligger under 45 ml/min (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Kanagliflozin bör inte heller användas till patienter med terminal njursvikt (ESRD) eller till patienter på dialys eftersom det inte förväntas vara effektivt i dessa populationer (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

För patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion behövs ingen dosjustering.

Kanagliflozin har inte studerats på patienter med svårt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte för användning till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för kanagliflozin för barn i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning

Invokana ska tas oralt en gång om dagen, helst före dagens första måltid. Tabletterna ska sväljas hela.

Om patienten glömmer att ta en dos ska den tas så fort som patienten kommer ihåg det; patienten ska dock aldrig ta en dubbel dos under en och samma dag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Invokana har inte studerats på patienter med typ 1-diabetes och rekommenderas därför inte för användning till dessa patienter.

Invokana ska inte användas för behandling av diabetisk ketoacidosis eftersom det inte är effektivt i denna situation.

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

Effekten hos kanagliflozin är beroende på njurfunktion och effekten är reducerad hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och sannolikt utebliven hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ rapporterades en högre incidens av biverkningar förknippade med volymförlust (t.ex. postural yrsel, ortostatisk hypotension, hypotension), speciellt med 300 mg dosen. Dessutom rapporterades fler fall av förhöjt kalium och större ökning av serumkreatinin och blodureakväve (BUN) hos dessa patienter (se avsnitt 4.8).

Därför bör kanagliflozindosen begränsas till 100 mg en gång dagligen hos patienter med $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ och kanagliflozin bör inte användas hos patienter med $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 45 \text{ ml/min}$ (se avsnitt 4.2). Kanagliflozin har inte studerats vid svårt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 30 \text{ ml/min}$) eller terminal njursvikt (ESRD).

Övervakning av njurfunktionen rekommenderas enligt följande:

- Före insättning av kanagliflozin och därefter minst en gång om året (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2)
- Före insättning av samtidiga läkemedel som kan reducera njurfunktionen och därefter regelbundet
- Om njurfunktionen närmar sig måttlig njurfunktionsnedsättning, minst 2 gånger till 4 gånger per år. Om njurfunktionen stadigvarande går ner till under $eGFR 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 45 \text{ ml/min}$ bör kanagliflozinbehandlingen sättas ut.

Användning till patienter med risk för biverkningar relaterade till volymförlust

På grund av sin verkningsmekanism inducerar kanagliflozin, genom att öka urinutsöndringen av glukos, en osmotisk diures, vilket kan minska den intravaskulära volymen och sänka blodtrycket (se avsnitt 5.1). I kontrollerade kliniska studier med kanagliflozin sågs en ökning av biverkningar relaterade till volymförlust (t.ex. postural yrsel, ortostatisk hypotension eller hypotension) oftare med 300 mg dosen, och förekom mest frekvent under de tre första månaderna (se avsnitt 4.8).

Försiktighet bör iaktas hos patienter där en kanagliflozininducerad minskning av blodtrycket kan utgöra en risk, t.ex. patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, patienter med $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, patienter med blodtryckssänkande terapi eller hypotoni i anamnesen, patienter på diuretika eller äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Till följd av volymförlust sågs i allmänhet små genomsnittliga sänkningar av $eGFR$ under de första 6 veckorna efter behandlingsstart med kanagliflozin. Hos de ovan beskrivna patienterna med benägenhet för större minskningar av intravaskulär volym sågs ibland större minskningar av $eGFR$ ($> 30\%$), som därefter förbättrades, och endast i sällsynta fall krävde utsättning av behandling med kanagliflozin (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska uppmanas att rapportera symtom på volymförlust. Kanagliflozin rekommenderas inte för användning hos patienter som får loopdiuretika (se avsnitt 4.5) eller med volymförlust, t.ex. på grund av akut sjukdom (såsom mag-tarmsjukdom).

För patienter som står på kanagliflozin rekommenderas vid tillstötande sjukdomar som kan leda till vätskebrist (såsom gastrointestinal sjukdom) noggrann övervakning av volymstatus (t.ex. kroppsundersökning, blodtrycksmätningar, laboratorietester, inklusive njurfunktionstester) och serumelektrolyter. För patienter som utvecklar volymförlust medan de står på kanagliflozin kan man överväga ett tillfälligt avbrott i behandlingen med kanagliflozin till dess tillståndet har korrigerats. Om behandlingen avbryts bör man överväga en mer frekvent glukosövervakning.

Diabetesketoacidosis

Sällsynta fall av diabetesketoacidosis (DKA), inklusive livshotande fall, har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion hos patienter behandlade med SGLT2-hämmare, inklusive kanagliflozin. I ett antal fall var tillståndet atypiskt med endast måttligt förhöjda blodsockervärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det är inte känt om det är mer sannolikt att DKA förekommer vid högre doser av kanagliflozin.

Risken för diabetesketoacidosis ska bedömas i händelse av icke-specifika symtom såsom illamående, kräkningar, aptitlöshet/anorexia, magsmärta, kraftig törst, andningssvårigheter, förvirring, onormal trötthet och sömnhet. Patienter bör omedelbart utredas för ketoacidosis om dessa symtom uppträder, oavsett blodsockervärde.

Hos patienter där DKA misstänks eller diagnosticeras ska behandling med kanagliflozin omedelbart sättas ut.

Behandling ska avbrytas hos patienter som tagits in på sjukhus för stora kirurgiska ingrepp eller för akut allvarlig sjukdom. I båda fallen kan behandling med kanagliflozin återupptas när patientens tillstånd stabiliserats.

Innan behandling med kanagliflozin inleds bör patientens riskfaktorer för ketoacidosis tas i beaktande.

Patienter med ökad risk för DKA omfattar patienter med en låg betacellfunktionsreserv (t.ex. patienter med typ 2 diabetes med lågt C-peptidvärde eller LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) eller patienter med tidigare pankreatit), patienter med tillstånd som kan leda till hämmat födointag eller allvarlig vätskebrist, patienter vars insulin doser är reducerade och patienter med ökat insulinbehov p.g.a. akut sjukdom, kirurgi eller alkoholmissbruk. SGLT2-hämmare ska användas med försiktighet till patienter med dessa tillstånd.

Patienter som drabbats av DKA vid behandling med SGLT2-hämmare rekommenderas inte att återuppta behandlingen om inte en annan tydlig utlösande faktor har identifierats och åtgärdats.

Säkerhet och effekt av kanagliflozin hos patienter med typ 1 diabetes är inte etablerad och kanagliflozin ska inte användas för behandling av patienter med typ 1 diabetes. Begränsade data från kliniska prövningar tyder på att DKA är vanligt förekommande när patienter med typ 1 diabetes behandlas med SGLT2-hämmare.

Förhöjd hematokrit

Hematokritökning observerades med kanagliflozinbehandling (se avsnitt 4.8) och därför är försiktighet hos patienter med redan förhöjd hematokrit motiverat.

Äldre (≥ 65 år)

Äldre patienter kan löpa en större risk för volymförlust, är mer benägna att behandlas med diuretika och har nedsatt njurfunktion. Hos patienter ≥ 75 år rapporterades en högre incidens av biverkningar förknippade med volymförlust (t.ex. postural yrsel, ortostatisk hypotension, hypotension). Dessutom rapporterades större sänkningar av eGFR hos sådana patienter (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Genitala svampinfektioner

I likhet med mekanismen för natriumglukos co-transportör 2 (SGLT2)-hämning och ökad uringlukosutsöndring (UGE) rapporterades vulvovaginal candidiasis hos kvinnor och balanit eller balanopostit hos män i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8). Manliga och kvinnliga patienter med genitala svampinfektioner i anamnesen var mer benägna att utveckla en infektion. Balanit eller balanopostit förekom främst hos icke omskurna manliga patienter. I sällsynta fall rapporterades fimos och ibland utfördes omskärelse. Majoriteten av de genitala svampinfektionerna behandlades med

lokala antimykotika, som antingen ordinerades av en läkare eller användes vid egenvård, samtidigt som patienten fortsatte behandlingen med Invokana.

Hjärtsvikt

Erfarenheten från New York Heart Association (NYHA)-klass III är begränsad och det finns ingen erfarenhet från kliniska studier av användning av kanagliflozin till NYHA-klass IV.

Laboratorieundersökningar av urin

På grund av kanagliflozins verkningsmekanism kommer patienter som tar läkemedlet att testa positivt för glukos i urinen.

Laktosintolerans

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

Kanagliflozin kan öka effekten av diuretika och kan öka risken för dehydrering och hypotension (se avsnitt 4.4).

Insulin och insulinsekretagoger

Insulin och insulinsekretagoger, såsom sulfonureider, kan orsaka hypoglykemi. Det kan därför krävas en lägre dos av insulin eller en insulinsekretagog för att minska risken för hypoglykemi vid användning i kombination med kanagliflozin (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på kanagliflozin

Metaboliseringen av kanagliflozin sker primärt via glukuronidkonjugering som medieras av UDP-glukuronosyltransferas 1A9 (UGT1A9) och 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin transporteras av P-glykoprotein (P-gp) och Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

Enzyminducerare (t.ex. johannesört [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturater, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) kan ge en minskad exponering för kanagliflozin. Efter samtidig administrering av kanagliflozin och rifampicin (en inducerare av olika aktiva transportörer och läkemedelsmetaboliserande enzymer) sågs minskningar av den systemiska exponeringen (AUC) och den maximala koncentrationen (C_{max}) för kanagliflozin på 51 % respektive 28 %. Dessa minskningar av exponeringen för kanagliflozin kan minska effekten.

Om en kombinerad inducerare av dessa UGT-enzymen och transportproteiner måste ges tillsammans med kanagliflozin, rekommenderas övervakning av den glykemiska kontrollen för att utvärdera behandlingssvaret på kanagliflozin. Om en inducerare av dessa UGT-enzymen måste samadministreras med kanagliflozin kan man överväga dosökning till 300 mg en gång dagligen om patienten tolererar kanagliflozin 100 mg en gång dagligen, har $eGF \geq 60$ ml/min/1,73 m² eller $CrCl \geq 60$ ml/min och kräver ytterligare glykemisk kontroll. Hos patienter med $eGFR 45$ ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m² eller $CrCl 45$ ml/min till < 60 ml/min som får kanagliflozin 100 mg med samtidig behandling med en UGT-enzyminducerare och som kräver ytterligare glykemisk kontroll, bör andra diabetesbehandlingar övervägas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kolestyramin kan potentiellt minska exponering för kanagliflozin. Dosering av kanagliflozin bör ske minst 1 timme före eller 4–6 timmar efter administrering av en gallsyra-komplexbildare för att minimera möjlig påverkan på absorptionen.

Interaktionsstudier tyder på att farmakokinetiken för kanagliflozin inte påverkas av metformin, hydroklortiazid, perorala preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel), ciklosporin och/eller probenecid.

Effekt av kanagliflozin på andra läkemedel

Digoxin: Kombinationen av kanagliflozin 300 mg en gång dagligen i 7 dagar med en singeldos digoxin 0,5 mg följt av 0,25 mg dagligen i 6 dagar resulterade i 20 % ökning av AUC och 36 % ökning av C_{max} för digoxin, förmodligen på grund av en hämning av P-gp. Kanagliflozin har setts hämma P-gp *in vitro*. Patienter som tar digoxin eller andra hjärtglykosider (t.ex. digitoxin) bör övervakas på lämpligt sätt.

Dabigatran: Effekten av samtidig administrering av kanagliflozin (en svag P-gp-hämmare) på dabigatranetexilat (ett P-gp-substrat) har inte studerats. Eftersom dabigatrankoncentrationen kan öka i närvaro av kanagliflozin, bör övervakning ske (beträffande tecken på blödning eller anemi) när dabigatran kombineras med kanagliflozin.

Simvastatin: Kombinationen av kanagliflozin 300 mg en gång dagligen i 6 dagar med en singeldos simvastatin (CYP3A4-substrat) 40 mg resulterade i 12 % ökning av AUC och 9 % ökning av C_{max} för simvastatin och 18 % ökning av AUC och 26 % ökning av C_{max} för simvastatinsyra. Ökningarna av exponeringen för simvastatin och simvastatinsyra anses inte vara kliniskt relevanta.

Hämning av BCRP genom kanagliflozin kan inte uteslutas på en intestinal nivå och en ökad exponering kan därför förekomma för läkemedel som transporteras av BCRP, t.ex. vissa statiner som rosuvastatin och vissa läkemedel mot cancer.

I interaktionsstudier hade kanagliflozin vid steady-state inte någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken hos metformin, orala preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel), glibenklamid, paracetamol, hydroklortiazid eller warfarin.

Interferens läkemedel/laboratorietest

1,5-AG-assay

Ökning av glukosutsöndring i urinen med Invokana kan ge falskt sänkta nivåer av 1,5 anhydroglucitol (1,5 AG) och göra att mätningar av 1,5-AG blir otillförlitliga vid bedömning av glykemisk kontroll. 1,5-AG-assays bör inte användas vid bedömning av glykemisk kontroll hos patienter som använder kanagliflozin. Det kan vara tillrådligt att kontakta den specifika tillverkaren av 1,5-AG-assay för ytterligare information.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av kanagliflozin till gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet. (se avsnitt 5.3).

Kanagliflozin ska inte användas under graviditet. När graviditet påvisas bör behandling med kanagliflozin avbrytas.

Amning

Det är inte känt om kanagliflozin och/eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data hos djur har visat på utsöndring av kanagliflozin/metaboliter i mjölk samt farmakologiskt medierade effekter hos den diande avkomman

och unga råttor som exponerats för kanagliflozin. (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Kanagliflozin bör inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av kanagliflozin på fertiliteten hos människor har inte studerats. Inga effekter på fertiliteten observerades i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kanagliflozin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna måste dock uppmärksammas på risken för hypoglykemi när kanagliflozin används som tilläggsbehandling tillsammans med insulin eller en insulinsekretagog och för den förhöjda risken för biverkningar relaterade till volymförlust, såsom postural yrsel (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för kanagliflozin utvärderades hos 10 285 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 3 139 patienter behandlade med kanagliflozin 100 mg och 3 506 patienter behandlade med kanagliflozin 300 mg, vilka fick läkemedlet i nio dubbelblinda, kontrollerade kliniska fas III-studier.

Den primära utvärderingen av säkerhet och tolerabilitet genomfördes i en poolad analys (n = 2 313) av fyra 26-veckors placebokontrollerade kliniska studier (monoterapi och tilläggsbehandling tillsammans med metformin, metformin och en sulfonureid, och metformin och pioglitazon). De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandlingen var hypoglykemi i kombination med insulin eller sulfonureid, vulvovaginal candidiasis, urinvägsinfektion och polyuri eller pollakisuri (dvs täta urineringar). Biverkningar som ledde till utsättning bland $\geq 0,5$ % av alla kanagliflozinbehandlade patienter i dessa studier var vulvovaginal candidiasis (0,7 % av de kvinnliga patienterna) och balanit eller balanopostit (0,5 % av de manliga patienterna). Ytterligare säkerhetsanalyser (inklusive långtidsdata) av data från hela kanagliflozinprogrammet (studier med placebo och aktiv kontroll) genomfördes för att bedöma de rapporterade biverkningarna i syfte att identifiera biverkningar (se Tabell 1) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna i Tabell 1 baseras på den poolade analysen av fyra 26-veckors placebokontrollerade studier (n = 2 313) beskrivna ovan. Biverkningar rapporterade från global användning av kanagliflozin efter godkännande för försäljning är också inkluderade i tabellen. Biverkningar listade nedan är klassificerade efter frekvens och organsystem. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Tabell över biverkningar (MedDRA) från placebokontrollerade studier^a och erfarenhet efter godkännande för försäljning

Organsystemklass Frekvens	Biverkning
<i>Metabolism och nutrition</i>	
mycket vanliga	hypoglykemi vid kombination med insulin eller sulfonureid
mindre vanliga	dehydrering*
sällsynta	diabetesketoacidosis**

Centrala och perifera nervsystemet	
mindre vanliga	postural yrsel*, synkope*
Blodkärll	
mindre vanliga	hypotension*, ortostatisk hypotension*
Magtarmkanalen	
vanliga	förstoppning, törst ^b , illamående
Hud och subkutan vävnad	
mindre vanliga	hudutslag ^c , urtikaria
ingen känd frekvens	angioödem ^d
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
mindre vanliga	benfraktur ^e
Njurar och urinvägar	
vanliga	polyuri eller pollakisurif, urinvägsinfektion (pyelonefrit och urosepsis har rapporterats efter godkännande för försäljning)
mindre vanliga	njursvikt (i huvudsak i samband med vätskeförlust)
Reproduktions organ och bröst körtel	
mycket vanliga	vulvovaginal candidiasis ^{**g}
vanliga	balanit eller balanopostit ^{**h}
Undersökningar	
vanliga	dyslipidemi ⁱ , ökad hematokrit ^{**j}
mindre vanliga	ökat blodkreatinin ^{**k} , ökad blodurea ^{**l} , ökat blodkalium ^{**m} , ökat blodfosfat ⁿ

* Relaterade till volymförlust; se avsnitt 4.4.

** Se avsnitt 4.4.

^a Säkerhetsprofilerna från de enskilda pivotala studierna (inklusive studier på patienter med måttligt nedsatt njurfunktion, äldre patienter [≥ 55 år till ≤ 80 år], patienter med förhöjd kardiovaskulär risk) överensstämde generellt med de biverkningar som anges i denna tabell.

^b Törst inbegriper termerna törst, muntorrhet och polydipsi.

^c Utslag inbegriper termerna erytematösa utslag, generaliserade utslag, makulära utslag, makulopapulära utslag, papulära utslag, kliande utslag, pustulösa utslag och vesikulära utslag.

^d Baserat på erfarenhet av kanagliflozin efter godkännande för försäljning.

^e Benfraktur rapporterades hos 0,7 % och 0,6 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 0,3 % för placebo. Ytterligare information finns i avsnittet om benfraktur nedan.

^f Polyuri eller pollakisuri inbegriper termerna polyuri, pollakisuri, urinträngningar, nocturi och ökad urinproduktion.

^g Vulvovaginal candidiasis inbegriper termerna vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampinfektion, vulvovaginit, vaginal infektion, vulvit och genital svampinfektion.

^h Balanit eller balanopostit inbegriper termerna balanit, balanopostit, candidabalanit och genital svampinfektion.

ⁱ Genomsnittliga procentuella ökning från baseline för kanagliflozin 100 mg och 300 mg jämfört med placebo var för totalkolesterol 3,4 % respektive 5,2 % mot 0,9 %, HDL-kolesterol 9,4 % respektive 10,3 % mot 4,0 %, LDL-kolesterol 5,7 % respektive 9,3 % jämfört med 1,3 %, icke-HDL-kolesterol 2,2 % respektive 4,4 % mot 0,7 %, triglycerider 2,4 % respektive 0,0 % mot 7,6 %.

^j Genomsnittliga förändringar från baseline av hematokrit var 2,4 % och 2,5 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300mg, jämfört med 0,0 % för placebo.

^k Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av kreatinin var 2,8 % och 4,0 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 1,5 % för placebo

^l Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av blodureakväve var 17,1 % och 18,0 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 2,7 % för placebo.

^m Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av blodkalium var 0,5 % och 1,0 % för kanagliflozin 100 mg och 300 mg, jämfört med 0,6 % för placebo.

ⁿ Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av serumfosfat var 3,6 % och 5,1 % för kanagliflozin 100 mg och 300 mg, jämfört med 1,5 % för placebo

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar relaterade till volymförlust

I den poolade analysen av de fyra 26-veckors placebokontrollerade studierna var incidensen av alla biverkningar relaterade till volymförlust (t.ex. postural yrsel, ortostatisk hypotension, hypotension, dehydrering och synkope) 1,2 % för kanagliflozin 100 mg, 1,3 % för kanagliflozin 300 mg och 1,1 % för placebo. I de två studierna med aktiv kontroll var incidensen vid behandling med kanagliflozin jämförbar med den med jämförelseläkemedlen.

I den specifika kardiovaskulära studien där patienterna i allmänhet var äldre, med en högre frekvens av diabeteskomplikationer, var incidensen av biverkningar relaterade till volymförlust 2,8 % med kanagliflozin 100 mg, 4,6 % med kanagliflozin 300 mg och 1,9 % med placebo.

För att utvärdera riskfaktorer för dessa biverkningar genomfördes en större poolad analys (N = 9 439) av patienter från åtta kontrollerade fas III-studier med båda doserna av kanagliflozin. I den poolade analysen hade patienter på loopdiuretika, patienter med baseline-eGFR 30 ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m² och patienter ≥ 75 år i allmänhet högre incidenser av dessa biverkningar. För patienter på loopdiuretika var incidensen 3,2 % med kanagliflozin 100 mg och 8,8 % med kanagliflozin 300 mg, jämfört med 4,7 % i kontrollgruppen. För patienter med ett baseline-eGFR 30 ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m² var incidensen 4,8 % med kanagliflozin 100 mg och 8,1 % med kanagliflozin 300 mg jämfört med 2,6 % i kontrollgruppen. För patienter ≥ 75 år var incidensen 4,9 % med kanagliflozin 100 mg och 8,7 % med kanagliflozin 300 mg jämfört med 2,6 % i kontrollgruppen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

I den specifika kardiovaskulära studien och den större poolade analysen var utsättning på grund av biverkningar relaterade till volymförlust och allvarliga biverkningar relaterade till volymförlust, inte ökade med kanagliflozin.

Hypoglykemi vid tilläggsbehandling tillsammans med insulin eller insulinsekretagoger

Frekvensen av hypoglykemi var låg (cirka 4 %) i behandlingsgrupperna, inklusive den på placebo, vid användning som monoterapi eller som tillägg till metformin. När kanagliflozin lades till insulinbehandling observerades hypoglykemi hos 49,3 %, 48,2 % respektive 36,8 % av patienterna som behandlades med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo, och svår hypoglykemi förekom hos 1,8 %, 2,7 % respektive 2,5 % av patienterna som behandlades med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo. När kanagliflozin lades till sulfonureidbehandling sågs hypoglykemi hos 4,1 %, 12,5 % respektive 5,8 % av patienterna som behandlades med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Genitala svampinfektioner

Vulvovaginal candidiasis (inklusive vulvovaginit och vulvovaginal svampinfektion) rapporterades hos 10,4 % respektive 11,4 % av de kvinnliga patienter som behandlades med kanagliflozin 100 mg respektive kanagliflozin 300 mg, jämfört med 3,2 % av placebobehandlade kvinnliga patienter. De flesta rapporterna med vulvovaginal candidiasis förekom under de första fyra månaderna av behandlingen med kanagliflozin. Bland kvinnliga patienter som tog kanagliflozin fick 2,3 % mer än en infektion. Sammantaget avbröt 0,7 % av alla kvinnliga patienter behandlingen med kanagliflozin på grund av vulvovaginal candidiasis (se avsnitt 4.4).

Candidabalanit eller -balanopostit rapporterades hos 4,2 % respektive 3,7 % av manliga patienter som behandlades med kanagliflozin 100 mg respektive kanagliflozin 300 mg, jämfört med 0,6 % av placebobehandlade manliga patienter. Bland manliga patienter som tog kanagliflozin fick 0,9 % mer än en infektion. Sammantaget avbröt 0,5 % av alla manliga patienter behandlingen med kanagliflozin på grund av candidabalanit eller -balanopostit. I sällsynta fall rapporterades fimos och ibland utfördes omskärelse (se avsnitt 4.4).

Urinvägsinfektioner

Urinvägsinfektioner rapporterades oftare för kanagliflozin 100 mg och 300 mg (5,9 % respektive 4,3 %) jämfört med 4,0 % för placebo. De flesta infektioner var lindriga till måttliga utan någon ökning i förekomsten av allvarliga biverkningar. Individerna svarade på standardbehandling samtidigt som de fortsatte sin kanagliflozinbehandling.

Benfraktur

I en kardiovaskulär studie med 4 327 patienter med känd eller hög risk för kardiovaskulär sjukdom, var incidensen av benfraktur 1,6, 1,6 respektive 1,1 per 100 patientårs exponering för kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive för placebo, och obalansen i frakturer inträffade initialt inom de första 26 veckorna av behandlingen. I andra studier med typ 2-diabetes och kanagliflozin vilka inkluderade en allmän diabetespopulation med 5 800 patienter, observerades ingen skillnad i risk för fraktur i förhållande till kontroll. Efter 104 veckors behandling hade kanagliflozin inte någon negativ påverkan på benmineraldensiteten.

Speciella patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

I en poolad analys av åtta placebo- och aktivt kontrollerade studier var säkerhetsprofilen hos äldre patienter generellt sett överensstämmande med den för yngre patienter. Patienter ≥ 75 år hade en högre incidens av biverkningar relaterade till volymförlust (såsom postural yrsel, ortostatisk hypotension, hypotension) med incidenser på 4,9 %, 8,7 % och 2,6 % med kanagliflozin 100 mg respektive kanagliflozin 300 mg i kontrollgruppen. Minskningar av eGFR (-3,6 % respektive -5,2 %) rapporterades med kanagliflozin 100 mg och kanagliflozin 300 mg jämfört med kontrollgruppen (-3,0 %) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

Patienter med baseline-eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min hade en högre incidens av biverkningar förknippade till volymförlust (t.ex. postural yrsel, ortostatisk hypotension, hypotension) med incidenser på 4,7 %, 8,1 % och 1,5 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Den totala incidensen av förhöjt serumkalium var högre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med incidenser på 7,5 %, 12,3 % och 8,1 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo. I allmänhet var höjningarna övergående och krävde ingen specifik behandling.

Ökningar av serumkreatinin på 10-11 % och BUN på cirka 12 % observerades med båda doserna av kanagliflozin. Andelen patienter med större minskningar av eGFR (> 30 %) någon gång under behandlingen var 9,3 %, 12,2 %, och 4,9 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo. Vid studiens endpoint hade 3,0 % av patienterna som behandlades med kanagliflozin 100 mg, 4,0 % med kanagliflozin 300 mg och 3,3 % med placebo sådana minskningar (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Singeldoser på upp till 1 600 mg kanagliflozin till friska individer och kanagliflozin 300 mg två gånger dagligen i 12 veckor till patienter med typ 2-diabetes tolererades i allmänhet väl.

Behandling

I händelse av överdosering är det lämpligt att vidta ordinära understödande åtgärder t.ex. att avlägsna icke absorberat material från magtarmkanalen, övervaka patienten kliniskt och vid behov inleda kliniska åtgärder. Kanagliflozin avlägsnades i försumbar utsträckning under en 4-timmars hemodialys. Kanagliflozin förväntas inte vara dialyserbart genom peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blodglukossänkande medel, övriga blodglukossänkande medel, exkl. insuliner. ATC-kod: A10BX11.

Verkningsmekanism

SGLT2-transportören som uttrycks i proximala njurtubuli, ansvarar för huvuddelen av återresorptionen av filtrerat glukos från tubuluslumen. Patienter med diabetes har visat sig ha förhöjd renal återresorption av glukos vilket kan bidra till stadigvarande förhöjda blodsockerhalter. Kanagliflozin är en oralt aktiv hämmare av SGLT2. Genom att hämma SGLT2 minskar kanagliflozin återresorptionen av filtrerat glukos och sänker njurtröskeln för glukos (RT_G), varigenom UGE ökas, och kanagliflozin sänker på så sätt de förhöjda blodsockerkoncentrationerna i plasma genom denna insulinoberoende mekanism hos patienter med typ 2-diabetes. Ökat UGE till följd av SGLT2-hämningen leder också till en osmotisk diures, och den diuretiska effekten leder till en sänkning av det systoliska blodtrycket; ökningen av UGE leder till en förlust av kalorier och därmed en minskning av kroppsvikten, vilket har visats i studier på patienter med typ 2-diabetes.

Den UGE-ökande effekten hos kanagliflozin, som direkt sänker plasmaglukos, är oberoende av insulin. I de kliniska studierna med kanagliflozin sågs en förbättring av homeostasmodellen för bedömning av betacellfunktionen (HOMA-B) och ett förbättrat insulinsekretionssvar från betacellerna på en belastning med en blandad måltid.

I fas III-studier gav en administrering av 300 mg kanagliflozin före måltid en större minskning av den postprandiella glukosstegringen än vad som sågs med 100 mg dosen. Denna effekt av 300 mg dosen av kanagliflozin kan delvis bero på en lokal hämning av intestinalt SGLT1 (en viktig intestinal glukostransportör) kopplad till tillfälliga höga koncentrationer av kanagliflozin i tarmlumen innan läkemedlet absorberas (kanagliflozin är en lågpotent hämmare av SGLT1-transportören). Studierna har inte visat någon glukosmalabsorption med kanagliflozin.

Farmakodynamisk effekt

Efter orala singel- och multipeldoser av kanagliflozin till patienter med typ 2-diabetes sågs dosberoende sänkningar av RT_G och ökning av UGE. Från ett startvärde för RT_G på cirka 13 mmol/l sågs i fas I-studierna med en dos på 300 mg dagligen en maximal suppression av 24-timmarsmedelvärdet för RT_G ned till cirka 4 mmol/l till 5 mmol/l hos patienter med typ 2-diabetes, vilket tyder på en låg risk för behandlingsinducerad hypoglykemi. Minskningarna av RT_G ledde hos personer med typ 2-diabetes som behandlades med antingen 100 mg eller 300 mg kanagliflozin till ett ökat UGE på 77 g/dag till 119 g/dag, räknat över alla fas I-studier; observerat UGE motsvarar en förlust på 308 kcal/dag till 476 kcal/dag. Minskningarna av RT_G och ökningarna av UGE bibehölls under en 26-veckors doseringsperiod hos patienter med typ 2-diabetes. Måttliga ökning (i allmänhet < 400 ml till 500 ml) av den dagliga urinvolymen sågs, vilka minskade efter några dagars behandling. Uratutsöndringen i urinen ökade tillfälligt av kanagliflozin (en ökning på 19 % jämfört med baseline på dag 1, som sedan minskade till 6 % på dag 2 och 1 % på dag 13). Detta åtföljdes av en stadigvarande sänkning av uratkoncentrationen i serum på cirka 20 %.

I en singeldosstudie på patienter med typ 2-diabetes fördröjde behandling med 300 mg före en blandad måltid den intestinala glukosabsorptionen och minskade det postprandiella blodsockervärdet genom både en renal och en icke-renal mekanism.

Klinisk effekt och säkerhet

Totalt 10 285 patienter med typ 2-diabetes deltog i nio dubbelblinda, kontrollerade studier av klinisk effekt och säkerhet, som utfördes för att utvärdera effekterna av Invokana på den glykemiska kontrollen. Rasfördelningen var 72 % vita, 16 % asiater, 4 % svarta och 8 % andra grupper. 16 % av patienterna var latinamerikaner. Cirka 58 % av patienterna var män. Patienterna hade en övergripande medelålder på 59,6 år (intervall 21 år till 96 år), med 3 082 patienter ≥ 65 år och 510 patienter ≥ 75 år. 58 % av patienterna hade ett kroppsmasseindex (BMI) ≥ 30 kg/m². I det kliniska utvecklingsprogrammet utvärderades 1 085 patienter med baseline-eGFR 30 ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m².

Placebokontrollerade studier

Kanagliflozin studerades som monoterapi, dubbelterapi tillsammans med metformin, dubbelterapi tillsammans med sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och en sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och pioglitazon, och som tillägsbehandling tillsammans med insulin (Tabell 2). I allmänhet gav kanagliflozin kliniskt och statistiskt signifikanta resultat ($p < 0,001$) jämfört med placebo med avseende på glykemisk kontroll, inklusive HbA_{1c}, andelen patienter som uppnådde HbA_{1c} < 7 %, förändring från baseline av fasteplasmaglukos (FPG) och 2-timmars postprandiell glukos (PPG). Dessutom observerades minskningar av kroppsvikt och systoliskt blodtryck jämfört med placebo.

Tabell 2: Effektsresultat från placebokontrollerade kliniska studier^a

Monoterapi (26 veckor)			
	Kanagliflozin		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,06	8,01	7,97
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,77	-1,03	0,14
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	85,9	86,9	87,5
% förändring från baseline (justerat medelvärde)	-2,8	-3,9	-0,6
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Dubbelterapi tillsammans med metformin (26 veckor)			
	Kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	7,94	7,95	7,96
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,79	-0,94	-0,17
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8

Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	88,7	85,4	86,7
% förändring från baseline (justerat medelvärde)	-3,7	-4,2	-1,2
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trippelterapi tillsammans med metformin och sulfonureid (26 veckor)			
	Kanagliflozin + metformin och sulfonureid		Placebo + metformin och sulfonureid (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,13	8,13	8,12
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,85	-1,06	-0,13
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	93,5	93,5	90,8
% förändring från baseline (justerat medelvärde)	-2,1	-2,6	-0,7
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Tillägsbehandling tillsammans med insulin^d (18 veckor)			
	Kanagliflozin + insulin		Placebo + insulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,33	8,27	8,20
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,63	-0,72	0,01
Skillnad mot placebo (justerat genomsnitt) (97,5 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	96,9	96,7	97,7
% förändring från baseline (justerat medelvärde)	-1,8	-2,3	0,1
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Intent-to-treat-populationen med användning av sista observationen i studien före glykemisk rescue-medicinering.

^b p < 0,001 jämfört med placebo.

^c Icke relevant.

^d Kanagliflozin som tillägsbehandling till insulin (med eller utan andra glukossänkande läkemedel).

Förutom de studier som presenterats ovan var de glykemiska effekter som observerades i en 18-veckors dubbelterapi-studie tillsammans med en sulfonureid och en 26-veckors trippelterapi-studie tillsammans med metformin och pioglitazon i allmänhet jämförbara med dem som sågs i andra studier.

Studier med aktiv kontroll

Kanagliflozin jämfördes med glimepirid som dubbelterapi tillsammans med metformin och jämfördes med sitagliptin som trippelterapi tillsammans med metformin och sulfonureid (Tabell 3).

Kanagliflozin 100 mg som dubbelterapi tillsammans med metformin gav liknande minskningar av HbA_{1c} från baseline och 300 mg gav en överlägsen minskning ($p < 0,05$) av HbA_{1c} jämfört med glimepirid och vilket visar på non-inferiority. En lägre andel av patienterna som behandlades med kanagliflozin 100 mg (5,6 %) och kanagliflozin 300 mg (4,9 %) fick minst en episod/händelse av hypoglykemi under 52 veckors behandling jämfört med gruppen som behandlades med glimepirid (34,2 %). I en studie som jämförde kanagliflozin 300 mg med sitagliptin 100 mg i trippelterapi tillsammans med metformin och en sulfonureid uppvisade kanagliflozin non-inferiority ($p < 0,05$) och överlägsen ($p < 0,05$) minskning av HbA_{1c} jämfört med sitagliptin. Incidensen av hypoglykemi episoderna/händelserna med kanagliflozin 300 mg och sitagliptin 100 mg var 40,7 % respektive 43,2 %. Signifikanta förbättringar av kroppsvikt och sänkningar av systoliskt blodtryck jämfört med både glimepirid och sitagliptin observerades också.

Tabell 3: Effektnytt från kliniska studier med aktiv kontroll^a

Jämfört med glimepirid som dubbelterapi tillsammans med metformin (52 veckor)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrerat) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	7,78	7,79	7,83
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,82	-0,93	-0,81
Skillnad mot glimepirid (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	86,8	86,6	86,6
% förändring från baseline (justerat medelvärde)	-4,2	-4,7	1,0
Skillnad mot glimepirid (justerat medelvärde) (95 % CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Jämfört med sitagliptin som trippelterapi tillsammans med metformin och sulfonureid (52 veckor)			
	Kanagliflozin 300 mg + metformin och sulfonureid (N = 377)	Sitagliptin 100 mg + metformin och sulfonureid (N = 378)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,12	8,13	
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-1,03	-0,66	
Skillnad mot sitagliptin (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c	
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	47,6	35,3	
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	87,6	89,6	
% förändring från baseline (justerat medelvärde)	-2,5	0,3	
Skillnad mot sitagliptin (justerat medelvärde) (95 % CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c	

-
- ^a Intent-to-treat-populationen med användning av sista observationen i studien före glykemisk rescue-medicinering.
^b $p < 0,05$.
^c Icke relevant.
^d $p < 0,001$.

Speciella patientgrupper

I tre studier som genomfördes på speciella patientgrupper (äldre patienter, patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² till <50 ml/min/1,73 m² och patienter med kardiovaskulär sjukdom eller hög risk för sådan) lades kanagliflozin till patienternas aktuella stabila diabetesbehandlingar (kost, monoterapi eller kombinationsterapi).

Äldre patienter

Totalt 714 patienter ≥ 55 år till ≤ 80 år (227 patienter i åldern 65 år till < 75 år och 46 patienter i åldern 75 år till < 80 år) med otillräcklig glykemisk kontroll med sin aktuella diabetesbehandling (glukossänkande läkemedel och/eller kost och motion) deltog i en dubbelblind, placebokontrollerad studie över 26 veckor. Statistiskt signifikanta förändringar ($p < 0,001$) från baseline-HbA_{1c} jämfört med placebo på -0,57 % respektive -0,70 % sågs för 100 mg och 300 mg. (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

I en poolad analys av patienter (N = 721) med ett baseline-eGFR 45 ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m² gav kanagliflozin en kliniskt relevant minskning av HbA_{1c} jämfört med placebo på -0,47 % för kanagliflozin 100 mg och -0,52 % för kanagliflozin 300 mg. Patienter med ett baseline-eGFR 45 ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m² som behandlades med kanagliflozin 100 mg och 300 mg uppvisade medelförbättringar av den procentuella förändringen av kroppsvikten jämfört med placebo på -1,8 % respektive -2,0 %.

Majoriteten av patienterna med ett baseline-eGFR 45 ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m² stod på insulin och/eller en sulfonureid (85 % [614/721]). I överensstämmelse med den förväntade ökningen av hypoglykemi när ett läkemedel som inte är förknippat med hypoglykemi episoder/händelser läggs till insulin och/eller sulfonureid, sågs en ökning av hypoglykemi när kanagliflozin lades till insulin och/eller en sulfonureid (se avsnitt 4.8).

Fasteplasmaglukos

I fyra placebokontrollerade studier ledde behandling med kanagliflozin som monoterapi eller tilläggsbehandling tillsammans med ett eller två orala glukossänkande läkemedel till genomsnittliga förändringar från baseline av FPG jämfört med placebo på -1,2 mmol/l till -1,9 mmol/l för kanagliflozin 100 mg respektive -1,9 mmol/l till -2,4 mmol/l för kanagliflozin 300 mg. Dessa minskningar kvarstod under hela behandlingsperioden och var nästan maximala efter den första behandlingsdagen.

Postprandiellt glukos

Vid användning av en belastning med en blandad måltid minskade kanagliflozin som monoterapi eller tilläggsbehandling tillsammans med ett eller två perorala glukossänkande läkemedel det postprandiella blodsockervärdet (PPG) från baseline jämfört med placebo med -1,5 mmol/l till -2,7 mmol/l för kanagliflozin 100 mg respektive -2,1 mmol/l till -3,5 mmol/l för 300 mg, till följd av minskningar av den preprandiella blodsockerkoncentrationen och minskade postprandiella blodsockerstegringar.

Kroppsvikt

Kanagliflozin 100 mg och 300 mg som monoterapi och som dubbel eller trippel tilläggsbehandling gav statistiskt signifikanta procentuella minskningar av kroppsvikten efter 26 veckor jämfört med placebo. I två 52-veckors studier med aktiv kontroll, som jämförde kanagliflozin med glimepirid och sitagliptin, var de stadigvarande och statistiskt signifikanta procentuella medelminskningarna av kroppsvikten för kanagliflozin som tilläggsbehandling till metformin -4,2 % och -4,7 % för kanagliflozin 100 mg och 300 mg, jämfört med kombinationen av glimepirid och metformin (1,0 %), och -2,5 % för kanagliflozin 300 mg i kombination med metformin och sulfonureid, jämfört med sitagliptin i kombination med metformin och en sulfonureid (0,3 %).

En undergrupp av patienterna (N = 208) från dubbelterapistudien med aktiv kontroll med metformin, som genomgick dual energy X-ray densitometry (DXA) och datortomografi (CT) scanning av buken för utvärdering av kroppssammansättning, visade att cirka två tredjedelar av viktminskningen med kanagliflozin berodde på förlust av fettmassa, varvid jämförbara mängder av visceralt och abdominellt underhudsfett förlorades. Tvåhundraelva (211) patienter från den kliniska studien på äldre patienter deltog i en delstudie av kroppssammansättningen med DXA-analys av kroppssammansättningen. Denna visade att cirka två tredjedelar av viktminskningen förknippad med kanagliflozin berodde på förlust av fettmassa jämfört med placebo. Det fanns inga betydelsefulla förändringar i benthäthet i trabekulära och kortikala regioner.

Hjärt-kärlsäkerhet

En fördefinierad interimistisk metaanalys gjordes av utvärderade större kardiovaskulära händelser i de kliniska fas II- och III-studierna på 9 632 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 4 327 patienter (44,9 %) med hjärt-kärlsjukdom eller med hög risk för hjärt-kärlsjukdom som deltar i en pågående kardiovaskulär studie. Riskkvoten för den sammansatta primära endpointen (tid till händelsen kardiovaskulär död, icke-fatal stroke, icke-fatal hjärtinfarkt och instabil angina som kräver sjukhusvård) för kanagliflozin (båda doserna poolade) jämfört med en kombination av aktiva jämförelseläkemedel och placebo var 0,91 (95 % CI: 0,68; 1,22); därför fanns det inga tecken på någon ökning av den kardiovaskulära risken med kanagliflozin jämfört med jämförelseläkemedlen. Riskkvoterna var jämförbara för 100 mg och 300 mg doserna.

Blodtryck

I placebokontrollerade studier ledde behandling med kanagliflozin 100 mg och 300 mg till genomsnittliga sänkningar av det systoliska blodtrycket på -3,9 mmHg respektive -5,3 mmHg jämfört med placebo (-0,1 mmHg), och en mindre effekt på det diastoliska blodtrycket vilket innebär förändringar för kanagliflozin 100 mg och 300 mg på -2,1 mmHg respektive -2,5 mmHg, jämfört med placebo (-0,3 mmHg). Hjärtfrekvensen förändrades inte märkbart.

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

En delstudie på patienter med baseline-HbA_{1c} > 10 % till ≤ 12 % med kanagliflozin som monoterapi ledde till minskningar av HbA_{1c} från baseline (inte korregerat för placebo) med -2,13 % och -2,56 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för kanagliflozin för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för typ 2-diabetes (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för kanagliflozin är i huvudsak likartad hos friska individer och patienter med typ 2-diabetes. Efter oral administrering av en singeldos på 100 mg och 300 mg till friska individer absorberades kanagliflozin snabbt, så att de maximala koncentrationerna i plasma (medianvärdet för T_{max}) uppnåddes 1 timme till 2 timmar efter dosering. C_{max} och AUC för kanagliflozin i plasma ökade på ett dosproportionerligt sätt från 50 mg till 300 mg. Den apparenta terminala halveringstiden (t_{1/2}) (uttryckt som medelvärde ± standardavvikelse) var 10,6 ± 2,13 timmar och 13,1 ± 3,28 timmar för 100 mg respektive 300 mg dosen. Steady state uppnåddes efter 4 dagar till 5 dagar med dosering en gång dagligen av kanagliflozin 100 mg till 300 mg. Kanagliflozin uppvisar inte tidsberoende farmakokinetik och ackumulerades i plasma upp till en nivå av 36 % efter multipla doser med 100 mg och 300 mg.

Absorption

Den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten för kanagliflozin är cirka 65 %. Samtidig administrering av en fettrik måltid tillsammans med kanagliflozin hade ingen effekt på farmakokinetiken för kanagliflozin; Invokana kan därför tas med eller utan mat. Baserat på Invokanas potential att minska de postprandiella stegringarna av plasmaglukos till följd av fördröjd intestinal

glukosabsorption rekommenderas dock att Invokana tas före dagens första måltid (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state för kanagliflozin efter en enstaka intravenös infusion till friska individer var 119 liter, vilket tyder på omfattande vävnadsdistribution.

Kanagliflozin binds i hög utsträckning till proteiner i plasma (99 %), främst albumin.

Proteinbindningen är oberoende av plasmakoncentrationerna av kanagliflozin.

Plasmaproteinbindningen påverkas inte på något väsentligt sätt hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism

O-glukuronidering är den huvudsakliga metaboliska eliminationsvägen för kanagliflozin, som främst glukuronideras av UGT1A9 och UGT2B4 till två inaktiva *O*-glukuronidmetaboliter. Den CYP3A4-medierade (oxidativa) metaboliseringen av kanagliflozin är minimal (cirka 7 %) hos människa.

I *in vitro*-studier hämmade kanagliflozin varken cytokrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, och inducerade inte CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 vid högre än terapeutiska koncentrationer. Ingen kliniskt relevant effekt på CYP3A4 sågs *in vivo* (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Efter administrering av en oral singeldos [¹⁴C]kanagliflozin till friska individer återfanns 41,5 %; 7,0 % respektive 3,2 % av den administrerade radioaktiva dosen i faeces som kanagliflozin, en hydroxylerad metabolit respektive en *O*-glukuronidmetabolit. Den enterohepatiska cirkulationen av kanagliflozin var försumbar.

Cirka 33 % av den administrerade radioaktiva dosen utsöndrades i urinen, huvudsakligen som *O*-glukuronidmetaboliter (30,5 %). Mindre än 1 % av dosen utsöndrades som oförändrat kanagliflozin i urinen. Njurclearance för kanagliflozin 100 mg- och 300 mg-doserna varierade från 1,30 ml/min till 1,55 ml/min.

Kanagliflozin är en lågclearancesubstans med en genomsnittlig systemisk clearance på cirka 192 ml/min hos friska individer efter intravenös administrering.

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

En öppen singeldosstudie utvärderade farmakokinetiken för kanagliflozin 200 mg hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion (klassificerad enligt CrCl baserat på Cockcroft-Gaults formel) jämfört med friska individer. I studien ingick 8 individer med normal njurfunktion (CrCl \geq 80 ml/min), 8 patienter med lätt nedsatt njurfunktion (CrCl 50 ml/min till < 80 ml/min), 8 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30 ml/min till < 50 ml/min) och 8 patienter med svårt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min), samt 8 patienter med terminal njursvikt (ESRD) som stod på hemodialys.

C_{max} för kanagliflozin var måttligt förhöjt med 13 %, 29 % respektive 29 % hos patienter med lätt, måttlig respektive svår njursvikt, men inte hos patienter på hemodialys. Jämfört med friska individer var AUC i plasma för kanagliflozin förhöjt med cirka 17 %, 63 % respektive 50 % hos patienter med lätt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion, men var jämförbar för patienter med ESRD och friska individer.

Kanagliflozin avlägsnades i försumbar utsträckning av hemodialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Jämfört med individer med normal leverfunktion var kvoterna mellan de geometriska medelvärdena för C_{\max} och AUC_{∞} för kanagliflozin 107 % respektive 110 % för patienter med Child-Pugh klass A (lätt nedsatt leverfunktion) och 96 % respektive 111 % för patienter med Child-Pugh klass B (måttligt nedsatt leverfunktion) efter administrering av en 300 mg singeldos av kanagliflozin.

Dessa skillnader betraktas ej som kliniskt betydelsefulla. Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med Child-Pugh klass C (svårt) nedsatt leverfunktion.

Äldre (≥ 65 år)

Ålder hade ingen kliniskt betydelsefull inverkan på farmakokinetiken för kanagliflozin, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Pediatrik population

Studier avseende farmakokinetiken för kanagliflozin hos pediatrika patienter har inte utförts.

Andra speciella patientgrupper

Farmakogenetik

Hos både UGT1A9 och UGT2B4 förekommer genetisk polymorfism. I en poolad analys av kliniska data observerades förhöjningar av AUC för kanagliflozin med 26 % hos bärare av UGT1A9*1/*3 och 18 % hos bärare av UGT2B4*2/*2. Dessa öknings i exponering för kanagliflozin förväntas inte ha klinisk relevans. Effekten av att vara homozygot (UGT1A9*3/*3, frekvens $<0,1$ %) är förmodligen mer uttalad, men detta har inte undersökts.

Kön, ras/ethnicitet eller BMI hade ingen kliniskt betydelsefull inverkan på farmakokinetiken för kanagliflozin, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Kanagliflozin visade inte på några effekter på fertilitet och tidig embryonal utveckling hos råttor vid exponering upp till 19 gånger av human exponering vid den maximalt rekommenderade dosen för människa (MRHD).

I en studie på embryonal-/fosterutveckling hos råttor observerades fördröjd ossifikation i mellanfotsben efter systemiska exponeringar motsvarande 73 gånger och 19 gånger högre än den kliniska exponeringen vid doserna 100 mg och 300 mg. Det är okänt om fördröjd ossifikation beror på kanagliflozins effekter på kalciumhomeostasen som setts hos fullvuxna råttor. Fördröjd ossifikation observerades också för kombinationen kanagliflozin och metformin, vilket var mer framträdande än metformin ensamt vid exponering av kanagliflozin 43 gånger och 12 gånger högre än klinisk exponering vid doserna 100 mg och 300 mg.

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie där kanagliflozin gavs till honråttor från dag 6 under dräktigheten till dag 20 under diandnet resulterade i minskad kroppsvikt hos han- och honavkomman vid för modern toxiska doser > 30 mg/kg/dag (exponering $\geq 5,9$ gånger exponeringen för människa vid MRHD). Toxiciteten hos modern var begränsad till minskad viktökning.

En studie på unga råttor som fick kanagliflozin från dag 1 till dag 90 efter födseln visade inte någon ökad känslighet jämfört med de effekter som sågs hos vuxna råttor. En dilatation av njurbäckenet noterades dock med en No Observed Effect Level (NOEL) vid exponeringar 2,4 gånger och 0,6 gånger den kliniska exponeringen vid dosen 100 mg respektive 300 mg, och gick inte helt tillbaks inom återhämningsperioden av ca 1 månad. Bestående renala fynd hos unga råttor kan sannolikt relateras till en minskad förmåga hos råttjuren att hantera förhöjda urinvolymer av kanagliflozin under utvecklingsstadiet, eftersom funktionell mognad av råttjuren fortsätter till 6 veckors ålder.

Kanagliflozin ökade inte incidensen av tumörer hos han- eller honmöss i en 2-årig studie med doser på 10, 30 och 100 mg/kg. Den högsta dosen på 100 mg/kg motsvarade upp till 14 gånger den kliniska dosen 300 mg baserat på AUC-exponering. Kanagliflozin ökade incidensen av Leydigcelltumörer i testiklarna hos hanråttor vid alla testade doser (10, 30 och 100 mg/kg); den lägsta dosen på 10 mg/kg är cirka 1,5 gånger den kliniska dosen på 300 mg baserat på AUC-exponering. De högre doserna kanagliflozin (100 mg/kg) till han- och honråttor ökade incidensen av feokromocytom och tumörer i njurtubuli. Baserat på AUC-exponeringen är the NOEL på 30 mg/kg/dag för feokromocytom och tumörer i njurtubuli cirka 4,5 gånger exponeringen vid den dagliga kliniska dosen på 300 mg. Baserat på prekliniska och kliniska mekanistiska studier anses Leydigcelltumörerna, tumörerna i njurtubuli och feokromocytomen vara specifika för råttor. De kanagliflozininducerade tumörerna i njurtubuli och feokromocytomen hos råttor förefaller orsakas av kolhydratmalabsorption till följd av kanagliflozins hämmande aktivitet på det intestinala SGLT1 i tarmen hos råttor; kliniska mekanistiska studier har inte visat någon kolhydratmalabsorption hos människa vid kanagliflozindoser på upp till två gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen. Leydigcelltumörerna är kopplade till en ökning av luteiniserande hormon (LH), vilket är en känd mekanism för bildning av Leydigcelltumörer hos råttor. I en 12-veckors klinisk studie ökade inte ostimulerat LH hos manliga patienter som behandlades med kanagliflozin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Vattenfri laktos
Mikrokristallin cellulosa
Hydroxipropylcellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyvinylklorid/Aluminium (PVC/Alu) perforerat endosblistert.
Förpackningsstorlekar på 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 november 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Invokana 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 300 mg kanagliflozin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 117,78 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Tabletten är vit, kapselformad, cirka 17 mm lång, med omedelbar frisättning och filmdragerad, med ”CFZ” på den ena sidan och ”300” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Invokana är avsett för vuxna i åldern 18 år och äldre med diabetes mellitus typ 2 för att förbättra den glykemiska kontrollen som:

Monoterapi

När enbart kost och motion inte ger adekvat glykemisk kontroll hos patienter till vilka användning av metformin anses olämplig på grund av intolerans eller kontraindikationer.

Tilläggsbehandling

Tilläggsbehandling tillsammans med andra glukossänkande läkemedel inklusive insulin när dessa tillsammans med kost och motion inte ger adekvat glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika tilläggsbehandlingar).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade startdosen av kanagliflozin är 100 mg en gång dagligen. Hos patienter som tolererar kanagliflozin 100 mg en gång dagligen med eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl ≥ 60 ml/min och som behöver striktare glykemisk kontroll, kan dosen ökas till 300 mg en gång dagligen oralt (se nedan samt avsnitt 4.4).

Försiktighet bör iakttagas vid dosökning till patienter ≥ 75 år, patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller till andra patienter hos vilka den initiala kanagliflozininducerade diuresen medför en risk (se avsnitt 4.4). Hos patienter med tecken på volymförlust rekommenderas att detta tillstånd korrigeras innan behandling med kanagliflozin sätts in (se avsnitt 4.4).

När kanagliflozin används som tilläggsbehandling tillsammans med insulin eller en insulinsekretagog (t.ex. sulfonureid) kan en lägre dos insulin eller insulinsekretagog övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Äldre (≥ 65 år)

Njurfunktion och risk för volymförlust bör beaktas (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med eGFR 60 ml/min/1,73 m² till < 90 ml/min/1,73 m² eller CrCl 60 ml/min till < 90 ml/min behövs ingen dosjustering.

Kanagliflozin bör inte sättas in till patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min. Hos patienter som tolererar kanagliflozin där eGFR stadigvarande sjunker till under 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl 60 ml/min, ska dosen kanagliflozin justeras till eller bibehållas vid 100 mg en gång dagligen. Kanagliflozin bör sättas ut om eGFR stadigvarande ligger under 45 ml/min/1,73 m² eller om CrCl stadigvarande ligger under 45 ml/min (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Kanagliflozin bör inte heller användas till patienter med terminal njursvikt (ESRD) eller till patienter på dialys eftersom det inte förväntas vara effektivt i dessa populationer (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

För patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion behövs ingen dosjustering.

Kanagliflozin har inte studerats på patienter med svårt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte för användning till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för kanagliflozin för barn i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning

Invokana ska tas oralt en gång om dagen, helst före dagens första måltid. Tabletterna ska sväljas hela.

Om patienten glömmer att ta en dos ska den tas så fort som patienten kommer ihåg det; patienten ska dock aldrig ta en dubbel dos under en och samma dag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Invokana har inte studerats på patienter med typ 1-diabetes och rekommenderas därför inte för användning till dessa patienter.

Invokana ska inte användas för behandling av diabetisk ketoacidosis eftersom det inte är effektivt i denna situation.

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

Effekten hos kanagliflozin är beroende på njurfunktion och effekten är reducerad hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och sannolikt utebliven hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ rapporterades en högre incidens av biverkningar förknippade med volymförlust (t.ex. postural yrsel, ortostatisk hypotension, hypotension), speciellt med 300 mg dosen. Dessutom rapporterades fler fall av förhöjt kalium och större ökning av serumkreatinin och blodureakväve (BUN) hos dessa patienter (se avsnitt 4.8).

Därför bör kanagliflozindosen begränsas till 100 mg en gång dagligen hos patienter med $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ och kanagliflozin bör inte användas hos patienter med $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 45 \text{ ml/min}$ (se avsnitt 4.2). Kanagliflozin har inte studerats vid svårt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 30 \text{ ml/min}$) eller terminal njursvikt (ESRD).

Övervakning av njurfunktionen rekommenderas enligt följande:

- Före insättning av kanagliflozin och därefter minst en gång om året (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2)
- Före insättning av samtidiga läkemedel som kan reducera njurfunktionen och därefter regelbundet
- Om njurfunktionen närmar sig måttlig njurfunktionsnedsättning, minst 2 gånger till 4 gånger per år. Om njurfunktionen stadigvarande går ner till under $eGFR 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller $CrCl < 45 \text{ ml/min}$ bör kanagliflozinbehandlingen sättas ut.

Användning till patienter med risk för biverkningar relaterade till volymförlust

På grund av sin verkningsmekanism inducerar kanagliflozin, genom att öka urinutsöndringen av glukos, en osmotisk diures, vilket kan minska den intravaskulära volymen och sänka blodtrycket (se avsnitt 5.1). I kontrollerade kliniska studier med kanagliflozin sågs en ökning av biverkningar relaterade till volymförlust (t.ex. postural yrsel, ortostatisk hypotension eller hypotension) oftare med 300 mg dosen, och förekom mest frekvent under de tre första månaderna (se avsnitt 4.8).

Försiktighet bör iakttas hos patienter där en kanagliflozininducerad minskning av blodtrycket kan utgöra en risk, t.ex. patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, patienter med $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, patienter med blodtryckssänkande terapi eller hypotoni i anamnesen, patienter på diuretika eller äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Till följd av volymförlust sågs i allmänhet små genomsnittliga sänkningar av $eGFR$ under de första 6 veckorna efter behandlingsstart med kanagliflozin. Hos de ovan beskrivna patienterna med benägenhet för större minskningar av intravaskulär volym sågs ibland större minskningar av $eGFR$ ($> 30\%$), som därefter förbättrades, och endast i sällsynta fall krävde utsättning av behandling med kanagliflozin (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska uppmanas att rapportera symtom på volymförlust. Kanagliflozin rekommenderas inte för användning hos patienter som får loopdiuretika (se avsnitt 4.5) eller med volymförlust, t.ex. på grund av akut sjukdom (såsom mag-tarmsjukdom).

För patienter som står på kanagliflozin rekommenderas vid tillstötande sjukdomar som kan leda till vätskebrist (såsom gastrointestinal sjukdom) noggrann övervakning av volymstatus (t.ex. kroppsundersökning, blodtrycksmätningar, laborietester, inklusive njurfunktionstester) och serumelektrolyter. För patienter som utvecklar volymförlust medan de står på kanagliflozin kan man överväga ett tillfälligt avbrott i behandlingen med kanagliflozin till dess tillståndet har korrigerats. Om behandlingen avbryts bör man överväga en mer frekvent glukosövervakning.

Diabetesketoacidosis

Sällsynta fall av diabetesketoacidosis (DKA), inklusive livshotande fall, har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion hos patienter behandlade med SGLT2-hämmare, inklusive kanagliflozin. I ett antal fall var tillståndet atypiskt med endast måttligt förhöjda blodsockervärden, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det är inte känt om det är mer sannolikt att DKA förekommer vid högre doser av kanagliflozin.

Risken för diabetesketoacidosis ska bedömas i händelse av icke-specifika symtom såsom illamående, kräkningar, aptitlöshet/anorexia, magsmärta, kraftig törst, andningssvårigheter, förvirring, onormal trötthet och sömnhet. Patienter bör omedelbart utredas för ketoacidosis om dessa symtom uppträder, oavsett blodsockervärde.

Hos patienter där DKA misstänks eller diagnosticeras ska behandling med kanagliflozin omedelbart sättas ut.

Behandling ska avbrytas hos patienter som tagits in på sjukhus för stora kirurgiska ingrepp eller för akut allvarlig sjukdom. I båda fallen kan behandling med kanagliflozin återupptas när patientens tillstånd stabiliserats.

Innan behandling med kanagliflozin inleds bör patientens riskfaktorer för ketoacidosis tas i beaktande.

Patienter med ökad risk för DKA omfattar patienter med en låg betacellfunktionsreserv (t.ex. patienter med typ 2 diabetes med lågt C-peptidvärde eller LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) eller patienter med tidigare pankreatit), patienter med tillstånd som kan leda till hämmat födointag eller allvarlig vätskebrist, patienter vars insulin doser är reducerade och patienter med ökat insulinbehov p.g.a. akut sjukdom, kirurgi eller alkoholmissbruk. SGLT2-hämmare ska användas med försiktighet till patienter med dessa tillstånd.

Patienter som drabbats av DKA vid behandling med SGLT2-hämmare rekommenderas inte att återuppta behandlingen om inte en annan tydlig utlösande faktor har identifierats och åtgärdats.

Säkerhet och effekt av kanagliflozin hos patienter med typ 1 diabetes är inte etablerad och kanagliflozin ska inte användas för behandling av patienter med typ 1 diabetes. Begränsade data från kliniska prövningar tyder på att DKA är vanligt förekommande när patienter med typ 1 diabetes behandlas med SGLT2-hämmare.

Förhöjd hematokrit

Hematokritökning observerades med kanagliflozinbehandling (se avsnitt 4.8) och därför är försiktighet hos patienter med redan förhöjd hematokrit motiverat.

Äldre (≥ 65 år)

Äldre patienter kan löpa en större risk för volymförlust, är mer benägna att behandlas med diuretika och har nedsatt njurfunktion. Hos patienter ≥ 75 år rapporterades en högre incidens av biverkningar förknippade med volymförlust (t.ex. postural yrsel, ortostatisk hypotension, hypotension). Dessutom rapporterades större sänkningar av eGFR hos sådana patienter (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Genitala svampinfektioner

I likhet med mekanismen för natriumglukos co-transportör 2 (SGLT2)-hämming och ökad uringlukosutsöndring (UGE) rapporterades vulvovaginal candidiasis hos kvinnor och balanit eller balanopostit hos män i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8). Manliga och kvinnliga patienter med genitala svampinfektioner i anamnesen var mer benägna att utveckla en infektion. Balanit eller balanopostit förekom främst hos icke omskurna manliga patienter. I sällsynta fall rapporterades fimos och ibland utfördes omskärelse. Majoriteten av de genitala svampinfektionerna behandlades med

lokala antimykotika, som antingen ordinerades av en läkare eller användes vid egenvård, samtidigt som patienten fortsatte behandlingen med Invokana.

Hjärtsvikt

Erfarenheten från New York Heart Association (NYHA)-klass III är begränsad och det finns ingen erfarenhet från kliniska studier av användning av kanagliflozin till NYHA-klass IV.

Laboratorieundersökningar av urin

På grund av kanagliflozins verkningsmekanism kommer patienter som tar läkemedlet att testa positivt för glukos i urinen.

Laktosintolerans

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

Kanagliflozin kan öka effekten av diuretika och kan öka risken för dehydrering och hypotension (se avsnitt 4.4).

Insulin och insulinsekretagoger

Insulin och insulinsekretagoger, såsom sulfonureider, kan orsaka hypoglykemi. Det kan därför krävas en lägre dos av insulin eller en insulinsekretagog för att minska risken för hypoglykemi vid användning i kombination med kanagliflozin (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på kanagliflozin

Metaboliseringen av kanagliflozin sker primärt via glukuronidkonjugering som medieras av UDP-glukuronosyltransferas 1A9 (UGT1A9) och 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin transporteras av P-glykoprotein (P-gp) och Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

Enzyminducerare (t.ex. johannesört [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturater, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) kan ge en minskad exponering för kanagliflozin. Efter samtidig administrering av kanagliflozin och rifampicin (en inducerare av olika aktiva transportörer och läkemedelsmetaboliserande enzymer) sågs minskningar av den systemiska exponeringen (AUC) och den maximala koncentrationen (C_{max}) för kanagliflozin på 51 % respektive 28 %. Dessa minskningar av exponeringen för kanagliflozin kan minska effekten.

Om en kombinerad inducerare av dessa UGT-enzymen och transportproteiner måste ges tillsammans med kanagliflozin, rekommenderas övervakning av den glykemiska kontrollen för att utvärdera behandlingssvaret på kanagliflozin. Om en inducerare av dessa UGT-enzymen måste samadministreras med kanagliflozin kan man överväga dosökning till 300 mg en gång dagligen om patienten tolererar kanagliflozin 100 mg en gång dagligen, har $eGF \geq 60$ ml/min/1,73 m² eller $CrCl \geq 60$ ml/min och kräver ytterligare glykemisk kontroll. Hos patienter med $eGFR 45$ ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m² eller $CrCl 45$ ml/min till < 60 ml/min som får kanagliflozin 100 mg med samtidig behandling med en UGT-enzyminducerare och som kräver ytterligare glykemisk kontroll, bör andra diabetesbehandlingar övervägas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kolestyramin kan potentiellt minska exponering för kanagliflozin. Dosering av kanagliflozin bör ske minst 1 timme före eller 4–6 timmar efter administrering av en gallsyra-komplexbildare för att minimera möjlig påverkan på absorptionen.

Interaktionsstudier tyder på att farmakokinetiken för kanagliflozin inte påverkas av metformin, hydroklortiazid, perorala preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel), ciklosporin och/eller probenecid.

Effekt av kanagliflozin på andra läkemedel

Digoxin: Kombinationen av kanagliflozin 300 mg en gång dagligen i 7 dagar med en singeldos digoxin 0,5 mg följt av 0,25 mg dagligen i 6 dagar resulterade i 20 % ökning av AUC och 36 % ökning av C_{max} för digoxin, förmodligen på grund av en hämning av P-gp. Kanagliflozin har setts hämma P-gp *in vitro*. Patienter som tar digoxin eller andra hjärtglykosider (t.ex. digitoxin) bör övervakas på lämpligt sätt.

Dabigatran: Effekten av samtidig administrering av kanagliflozin (en svag P-gp-hämmare) på dabigatranetexilat (ett P-gp-substrat) har inte studerats. Eftersom dabigatrankoncentrationen kan öka i närvaro av kanagliflozin, bör övervakning ske (beträffande tecken på blödning eller anemi) när dabigatran kombineras med kanagliflozin.

Simvastatin: Kombinationen av kanagliflozin 300 mg en gång dagligen i 6 dagar med en singeldos simvastatin (CYP3A4-substrat) 40 mg resulterade i 12 % ökning av AUC och 9 % ökning av C_{max} för simvastatin och 18 % ökning av AUC och 26 % ökning av C_{max} för simvastatinsyra. Ökningarna av exponeringen för simvastatin och simvastatinsyra anses inte vara kliniskt relevanta.

Hämning av BCRP genom kanagliflozin kan inte uteslutas på en intestinal nivå och en ökad exponering kan därför förekomma för läkemedel som transporteras av BCRP, t.ex. vissa statiner som rosuvastatin och vissa läkemedel mot cancer.

I interaktionsstudier hade kanagliflozin vid steady-state inte någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken hos metformin, orala preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel), glibenklamid, paracetamol, hydroklortiazid eller warfarin.

Interferens läkemedel/laboratorietest

1,5-AG-assay

Ökning av glukosutsöndring i urinen med Invokana kan ge falskt sänkta nivåer av 1,5 anhydroglucitol (1,5 AG) och göra att mätningar av 1,5-AG blir otillförlitliga vid bedömning av glykemisk kontroll. 1,5-AG-assays bör inte användas vid bedömning av glykemisk kontroll hos patienter som använder kanagliflozin. Det kan vara tillrådligt att kontakta den specifika tillverkaren av 1,5-AG-assay för ytterligare information.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av kanagliflozin till gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet. (se avsnitt 5.3).

Kanagliflozin ska inte användas under graviditet. När graviditet påvisas bör behandling med kanagliflozin avbrytas.

Amning

Det är inte känt om kanagliflozin och/eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data hos djur har visat på utsöndring av kanagliflozin/metaboliter i mjölk samt farmakologiskt medierade effekter hos den diande avkomman

och unga råttor som exponerats för kanagliflozin. (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Kanagliflozin bör inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av kanagliflozin på fertiliteten hos människor har inte studerats. Inga effekter på fertiliteten observerades i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kanagliflozin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna måste dock uppmärksammas på risken för hypoglykemi när kanagliflozin används som tilläggsbehandling tillsammans med insulin eller en insulinsekretagog och för den förhöjda risken för biverkningar relaterade till volymförlust, såsom postural yrsel (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för kanagliflozin utvärderades hos 10 285 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 3 139 patienter behandlade med kanagliflozin 100 mg och 3 506 patienter behandlade med kanagliflozin 300 mg, vilka fick läkemedlet i nio dubbelblinda, kontrollerade kliniska fas III-studier.

Den primära utvärderingen av säkerhet och tolerabilitet genomfördes i en poolad analys (n = 2 313) av fyra 26-veckors placebokontrollerade kliniska studier (monoterapi och tilläggsbehandling tillsammans med metformin, metformin och en sulfonureid, och metformin och pioglitazon). De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandlingen var hypoglykemi i kombination med insulin eller sulfonureid, vulvovaginal candidiasis, urinvägsinfektion och polyuri eller pollakisuri (dvs täta urineringar). Biverkningar som ledde till utsättning bland $\geq 0,5$ % av alla kanagliflozinbehandlade patienter i dessa studier var vulvovaginal candidiasis (0,7 % av de kvinnliga patienterna) och balanit eller balanopostit (0,5 % av de manliga patienterna). Ytterligare säkerhetsanalyser (inklusive långtidsdata) av data från hela kanagliflozinprogrammet (studier med placebo och aktiv kontroll) genomfördes för att bedöma de rapporterade biverkningarna i syfte att identifiera biverkningar (se Tabell 1) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna i Tabell 1 baseras på den poolade analysen av fyra 26-veckors placebokontrollerade studier (n = 2 313) beskrivna ovan. Biverkningar rapporterade från global användning av kanagliflozin efter godkännande för försäljning är också inkluderade i tabellen. Biverkningar listade nedan är klassificerade efter frekvens och organsystem. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Tabell över biverkningar (MedDRA) från placebokontrollerade studier^a och erfarenhet efter godkännande för försäljning

Organsystemklass Frekvens	Biverkning
<i>Metabolism och nutrition</i>	
mycket vanliga	hypoglykemi vid kombination med insulin eller sulfonureid
mindre vanliga	dehydrering*
sällsynta	diabetesketoacidosis**

Centrala och perifera nervsystemet	
mindre vanliga	postural yrsel*, synkope*
Blodkärl	
mindre vanliga	hypotension*, ortostatisk hypotension*
Magtarmkanalen	
vanliga	förstoppning, törst ^b , illamående
Hud och subkutan vävnad	
mindre vanliga	hudutslag ^c , urtikaria
ingen känd frekvens	angioödem ^d
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
mindre vanliga	benfraktur ^e
Njurar och urinvägar	
vanliga	polyuri eller pollakisurif, urinvägsinfektion (pyelonefrit och urosepsis har rapporterats efter godkännande för försäljning)
mindre vanliga	njursvikt (i huvudsak i samband med vätskeförlust)
Reproduktions organ och bröst körtel	
mycket vanliga	vulvovaginal candidiasis ^{**g}
vanliga	balanit eller balanopostit ^{**h}
Undersökningar	
vanliga	dyslipidemi ⁱ , ökad hematokrit ^{**j}
mindre vanliga	ökat blodkreatinin ^{**k} , ökad blodurea ^{**l} , ökat blodkalium ^{**m} , ökat blodfosfat ⁿ

* Relaterade till volymförlust; se avsnitt 4.4.

** Se avsnitt 4.4.

^a Säkerhetsprofilerna från de enskilda pivotala studierna (inklusive studier på patienter med måttligt nedsatt njurfunktion, äldre patienter [≥ 55 år till ≤ 80 år], patienter med förhöjd kardiovaskulär risk) överensstämde generellt med de biverkningar som anges i denna tabell.

^b Törst inbegriper termerna törst, muntorrhet och polydipsi.

^c Utslag inbegriper termerna erytematösa utslag, generaliserade utslag, makulära utslag, makulopapulära utslag, papulära utslag, kliande utslag, pustulösa utslag och vesikulära utslag.

^d Baserat på erfarenhet av kanagliflozin efter godkännande för försäljning.

^e Benfraktur rapporterades hos 0,7 % och 0,6 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 0,3 % för placebo. Ytterligare information finns i avsnittet om benfraktur nedan.

^f Polyuri eller pollakisuri inbegriper termerna polyuri, pollakisuri, urinträngningar, nocturi och ökad urinproduktion.

^g Vulvovaginal candidiasis inbegriper termerna vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampinfektion, vulvovaginit, vaginal infektion, vulvit och genital svampinfektion.

^h Balanit eller balanopostit inbegriper termerna balanit, balanopostit, candidabalanit och genital svampinfektion.

ⁱ Genomsnittliga procentuella ökning från baseline för kanagliflozin 100 mg och 300 mg jämfört med placebo var för totalkolesterol 3,4 % respektive 5,2 % mot 0,9 %, HDL-kolesterol 9,4 % respektive 10,3 % mot 4,0 %, LDL-kolesterol 5,7 % respektive 9,3 % jämfört med 1,3 %, icke-HDL-kolesterol 2,2 % respektive 4,4 % mot 0,7 %, triglycerider 2,4 % respektive 0,0 % mot 7,6 %.

^j Genomsnittliga förändringar från baseline av hematokrit var 2,4 % och 2,5 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300mg, jämfört med 0,0 % för placebo.

^k Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av kreatinin var 2,8 % och 4,0 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 1,5 % för placebo

^l Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av blodureakväve var 17,1 % och 18,0 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 2,7 % för placebo.

^m Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av blodkalium var 0,5 % och 1,0 % för kanagliflozin 100 mg och 300 mg, jämfört med 0,6 % för placebo.

ⁿ Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av serumfosfat var 3,6 % och 5,1 % för kanagliflozin 100 mg och 300 mg, jämfört med 1,5 % för placebo

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar relaterade till volymförlust

I den poolade analysen av de fyra 26-veckors placebokontrollerade studierna var incidensen av alla biverkningar relaterade till volymförlust (t.ex. postural yrsel, ortostatisk hypotension, hypotension, dehydrering och synkope) 1,2 % för kanagliflozin 100 mg, 1,3 % för kanagliflozin 300 mg och 1,1 % för placebo. I de två studierna med aktiv kontroll var incidensen vid behandling med kanagliflozin jämförbar med den med jämförelseläkemedlen.

I den specifika kardiovaskulära studien där patienterna i allmänhet var äldre, med en högre frekvens av diabeteskomplikationer, var incidensen av biverkningar relaterade till volymförlust 2,8 % med kanagliflozin 100 mg, 4,6 % med kanagliflozin 300 mg och 1,9 % med placebo.

För att utvärdera riskfaktorer för dessa biverkningar genomfördes en större poolad analys (N = 9 439) av patienter från åtta kontrollerade fas III-studier med båda doserna av kanagliflozin. I den poolade analysen hade patienter på loopdiuretika, patienter med baseline-eGFR 30 ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m² och patienter ≥ 75 år i allmänhet högre incidenser av dessa biverkningar. För patienter på loopdiuretika var incidensen 3,2 % med kanagliflozin 100 mg och 8,8 % med kanagliflozin 300 mg, jämfört med 4,7 % i kontrollgruppen. För patienter med ett baseline-eGFR 30 ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m² var incidensen 4,8 % med kanagliflozin 100 mg och 8,1 % med kanagliflozin 300 mg jämfört med 2,6 % i kontrollgruppen. För patienter ≥ 75 år var incidensen 4,9 % med kanagliflozin 100 mg och 8,7 % med kanagliflozin 300 mg jämfört med 2,6 % i kontrollgruppen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

I den specifika kardiovaskulära studien och den större poolade analysen var utsättning på grund av biverkningar relaterade till volymförlust och allvarliga biverkningar relaterade till volymförlust, inte ökade med kanagliflozin.

Hypoglykemi vid tilläggsbehandling tillsammans med insulin eller insulinsekretagoger

Frekvensen av hypoglykemi var låg (cirka 4 %) i behandlingsgrupperna, inklusive den på placebo, vid användning som monoterapi eller som tillägg till metformin. När kanagliflozin lades till insulinbehandling observerades hypoglykemi hos 49,3 %, 48,2 % respektive 36,8 % av patienterna som behandlades med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo, och svår hypoglykemi förekom hos 1,8 %, 2,7 % respektive 2,5 % av patienterna som behandlades med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo. När kanagliflozin lades till sulfonureidbehandling sågs hypoglykemi hos 4,1 %, 12,5 % respektive 5,8 % av patienterna som behandlades med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Genitala svampinfektioner

Vulvovaginal candidiasis (inklusive vulvovaginit och vulvovaginal svampinfektion) rapporterades hos 10,4 % respektive 11,4 % av de kvinnliga patienter som behandlades med kanagliflozin 100 mg respektive kanagliflozin 300 mg, jämfört med 3,2 % av placebobehandlade kvinnliga patienter. De flesta rapporterna med vulvovaginal candidiasis förekom under de första fyra månaderna av behandlingen med kanagliflozin. Bland kvinnliga patienter som tog kanagliflozin fick 2,3 % mer än en infektion. Sammantaget avbröt 0,7 % av alla kvinnliga patienter behandlingen med kanagliflozin på grund av vulvovaginal candidiasis (se avsnitt 4.4).

Candidabalanit eller -balanopostit rapporterades hos 4,2 % respektive 3,7 % av manliga patienter som behandlades med kanagliflozin 100 mg respektive kanagliflozin 300 mg, jämfört med 0,6 % av placebobehandlade manliga patienter. Bland manliga patienter som tog kanagliflozin fick 0,9 % mer än en infektion. Sammantaget avbröt 0,5 % av alla manliga patienter behandlingen med kanagliflozin på grund av candidabalanit eller -balanopostit. I sällsynta fall rapporterades fimos och ibland utfördes omskärelse (se avsnitt 4.4).

Urinvägsinfektioner

Urinvägsinfektioner rapporterades oftare för kanagliflozin 100 mg och 300 mg (5,9 % respektive 4,3 %) jämfört med 4,0 % för placebo. De flesta infektioner var lindriga till måttliga utan någon ökning i förekomsten av allvarliga biverkningar. Individerna svarade på standardbehandling samtidigt som de fortsatte sin kanagliflozinbehandling.

Benfraktur

I en kardiovaskulär studie med 4 327 patienter med känd eller hög risk för kardiovaskulär sjukdom, var incidensen av benfraktur 1,6, 1,6 respektive 1,1 per 100 patientårs exponering för kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive för placebo, och obalansen i frakturer inträffade initialt inom de första 26 veckorna av behandlingen. I andra studier med typ 2-diabetes och kanagliflozin vilka inkluderade en allmän diabetespopulation med 5 800 patienter, observerades ingen skillnad i risk för fraktur i förhållande till kontroll. Efter 104 veckors behandling hade kanagliflozin inte någon negativ påverkan på benmineraldensiteten.

Speciella patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

I en poolad analys av åtta placebo- och aktivt kontrollerade studier var säkerhetsprofilen hos äldre patienter generellt sett överensstämmande med den för yngre patienter. Patienter ≥ 75 år hade en högre incidens av biverkningar relaterade till volymförlust (såsom postural yrsel, ortostatisk hypotension, hypotension) med incidenser på 4,9 %, 8,7 % och 2,6 % med kanagliflozin 100 mg respektive kanagliflozin 300 mg i kontrollgruppen. Minskningar av eGFR (-3,6 % respektive -5,2 %) rapporterades med kanagliflozin 100 mg och kanagliflozin 300 mg jämfört med kontrollgruppen (-3,0 %) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

Patienter med baseline-eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min hade en högre incidens av biverkningar förknippade till volymförlust (t.ex. postural yrsel, ortostatisk hypotension, hypotension) med incidenser på 4,7 %, 8,1 % och 1,5 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Den totala incidensen av förhöjt serumkalium var högre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med incidenser på 7,5 %, 12,3 % och 8,1 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo. I allmänhet var höjningarna övergående och krävde ingen specifik behandling.

Ökningar av serumkreatinin på 10-11 % och BUN på cirka 12 % observerades med båda doserna av kanagliflozin. Andelen patienter med större minskningar av eGFR (> 30 %) någon gång under behandlingen var 9,3 %, 12,2 %, och 4,9 % med kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo. Vid studiens endpoint hade 3,0 % av patienterna som behandlades med kanagliflozin 100 mg, 4,0 % med kanagliflozin 300 mg och 3,3 % med placebo sådana minskningar (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Singeldoser på upp till 1 600 mg kanagliflozin till friska individer och kanagliflozin 300 mg två gånger dagligen i 12 veckor till patienter med typ 2-diabetes tolererades i allmänhet väl.

Behandling

I händelse av överdosering är det lämpligt att vidta ordinära understödande åtgärder t.ex. att avlägsna icke absorberat material från magtarmkanalen, övervaka patienten kliniskt och vid behov inleda kliniska åtgärder. Kanagliflozin avlägsnades i försumbar utsträckning under en 4-timmars hemodialys. Kanagliflozin förväntas inte vara dialyserbart genom peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blodglukossänkande medel, övriga blodglukossänkande medel, exkl. insuliner. ATC-kod: A10BX11.

Verkningsmekanism

SGLT2-transportören som uttrycks i proximala njurtubuli, ansvarar för huvuddelen av återresorptionen av filtrerat glukos från tubuluslumen. Patienter med diabetes har visat sig ha förhöjd renal återresorption av glukos vilket kan bidra till stadigvarande förhöjda blodsockerhalter. Kanagliflozin är en oralt aktiv hämmare av SGLT2. Genom att hämma SGLT2 minskar kanagliflozin återresorptionen av filtrerat glukos och sänker njurtröskeln för glukos (RT_G), varigenom UGE ökas, och kanagliflozin sänker på så sätt de förhöjda blodsockerkoncentrationerna i plasma genom denna insulinoberoende mekanism hos patienter med typ 2-diabetes. Ökat UGE till följd av SGLT2-hämningen leder också till en osmotisk diures, och den diuretiska effekten leder till en sänkning av det systoliska blodtrycket; ökningen av UGE leder till en förlust av kalorier och därmed en minskning av kroppsvikten, vilket har visats i studier på patienter med typ 2-diabetes.

Den UGE-ökande effekten hos kanagliflozin, som direkt sänker plasmaglukos, är oberoende av insulin. I de kliniska studierna med kanagliflozin sågs en förbättring av homeostasmodellen för bedömning av betacellfunktionen (HOMA-B) och ett förbättrat insulinsekretionssvar från betacellerna på en belastning med en blandad måltid.

I fas III-studier gav en administrering av 300 mg kanagliflozin före måltid en större minskning av den postprandiella glukosstegringen än vad som sågs med 100 mg dosen. Denna effekt av 300 mg dosen av kanagliflozin kan delvis bero på en lokal hämning av intestinalt SGLT1 (en viktig intestinal glukostransportör) kopplad till tillfälliga höga koncentrationer av kanagliflozin i tarmlumen innan läkemedlet absorberas (kanagliflozin är en lågpotent hämmare av SGLT1-transportören). Studierna har inte visat någon glukosmalabsorption med kanagliflozin.

Farmakodynamisk effekt

Efter orala singel- och multipeldoser av kanagliflozin till patienter med typ 2-diabetes sågs dosberoende sänkningar av RT_G och ökning av UGE. Från ett startvärde för RT_G på cirka 13 mmol/l sågs i fas I-studierna med en dos på 300 mg dagligen en maximal suppression av 24-timmarsmedelvärdet för RT_G ned till cirka 4 mmol/l till 5 mmol/l hos patienter med typ 2-diabetes, vilket tyder på en låg risk för behandlingsinducerad hypoglykemi. Minskningarna av RT_G ledde hos personer med typ 2-diabetes som behandlades med antingen 100 mg eller 300 mg kanagliflozin till ett ökat UGE på 77 g/dag till 119 g/dag, räknat över alla fas I-studier; observerat UGE motsvarar en förlust på 308 kcal/dag till 476 kcal/dag. Minskningarna av RT_G och ökningarna av UGE bibehölls under en 26-veckors doseringsperiod hos patienter med typ 2-diabetes. Måttliga ökning (i allmänhet < 400 ml till 500 ml) av den dagliga urinvolymen sågs, vilka minskade efter några dagars behandling. Uratutsöndringen i urinen ökade tillfälligt av kanagliflozin (en ökning på 19 % jämfört med baseline på dag 1, som sedan minskade till 6 % på dag 2 och 1 % på dag 13). Detta åtföljdes av en stadigvarande sänkning av uratkoncentrationen i serum på cirka 20 %.

I en singeldosstudie på patienter med typ 2-diabetes fördröjde behandling med 300 mg före en blandad måltid den intestinala glukosabsorptionen och minskade det postprandiella blodsockervärdet genom både en renal och en icke-renal mekanism.

Klinisk effekt och säkerhet

Totalt 10 285 patienter med typ 2-diabetes deltog i nio dubbelblinda, kontrollerade studier av klinisk effekt och säkerhet, som utfördes för att utvärdera effekterna av Invokana på den glykemiska kontrollen. Rasfördelningen var 72 % vita, 16 % asiater, 4 % svarta och 8 % andra grupper. 16 % av patienterna var latinamerikaner. Cirka 58 % av patienterna var män. Patienterna hade en övergripande medelålder på 59,6 år (intervall 21 år till 96 år), med 3 082 patienter ≥ 65 år och 510 patienter ≥ 75 år. 58 % av patienterna hade ett kroppsmasseindex (BMI) ≥ 30 kg/m². I det kliniska utvecklingsprogrammet utvärderades 1 085 patienter med baseline-eGFR 30 ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m².

Placebokontrollerade studier

Kanagliflozin studerades som monoterapi, dubbelterapi tillsammans med metformin, dubbelterapi tillsammans med sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och en sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och pioglitazon, och som tillägsbehandling tillsammans med insulin (Tabell 2). I allmänhet gav kanagliflozin kliniskt och statistiskt signifikanta resultat ($p < 0,001$) jämfört med placebo med avseende på glykemisk kontroll, inklusive HbA_{1c}, andelen patienter som uppnådde HbA_{1c} < 7 %, förändring från baseline av fasteplasmaglukos (FPG) och 2-timmars postprandiell glukos (PPG). Dessutom observerades minskningar av kroppsvikt och systoliskt blodtryck jämfört med placebo.

Tabell 2: Effektergebnat från placebokontrollerade kliniska studier^a

Monoterapi (26 veckor)			
	Kanagliflozin		Placebo (N = 192)
	100 mg (N = 195)	300 mg (N = 197)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,06	8,01	7,97
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,77	-1,03	0,14
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	44,5 ^b	62,4 ^b	20,6
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	85,9	86,9	87,5
% förändring från baseline (justerat medelvärde)	-2,8	-3,9	-0,6
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Dubbelterapi tillsammans med metformin (26 veckor)			
	Kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	7,94	7,95	7,96
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,79	-0,94	-0,17
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8

Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	88,7	85,4	86,7
% förändring från baseline (justerat medelvärde)	-3,7	-4,2	-1,2
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trippelterapi tillsammans med metformin och sulfonureid (26 veckor)			
	Kanagliflozin + metformin och sulfonureid		Placebo + metformin och sulfonureid (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,13	8,13	8,12
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,85	-1,06	-0,13
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	93,5	93,5	90,8
% förändring från baseline (justerat medelvärde)	-2,1	-2,6	-0,7
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Tilläggsbehandling tillsammans med insulin^d (18 veckor)			
	Kanagliflozin + insulin		Placebo + insulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,33	8,27	8,20
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,63	-0,72	0,01
Skillnad mot placebo (justerat genomsnitt) (97,5 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	96,9	96,7	97,7
% förändring från baseline (justerat medelvärde)	-1,8	-2,3	0,1
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Intent-to-treat-populationen med användning av sista observationen i studien före glykemisk rescue-medicinering.

^b p < 0,001 jämfört med placebo.

^c Icke relevant.

^d Kanagliflozin som tilläggsbehandling till insulin (med eller utan andra glukossänkande läkemedel).

Förutom de studier som presenterats ovan var de glykemiska effekter som observerades i en 18-veckors dubbelterapi-studie tillsammans med en sulfonureid och en 26-veckors trippelterapi-studie tillsammans med metformin och pioglitazon i allmänhet jämförbara med dem som sågs i andra studier.

Studier med aktiv kontroll

Kanagliflozin jämfördes med glimepirid som dubbelterapi tillsammans med metformin och jämfördes med sitagliptin som trippelterapi tillsammans med metformin och sulfonureid (Tabell 3).

Kanagliflozin 100 mg som dubbelterapi tillsammans med metformin gav liknande minskningar av HbA_{1c} från baseline och 300 mg gav en överlägsen minskning ($p < 0,05$) av HbA_{1c} jämfört med glimepirid och vilket visar på non-inferiority. En lägre andel av patienterna som behandlades med kanagliflozin 100 mg (5,6 %) och kanagliflozin 300 mg (4,9 %) fick minst en episod/händelse av hypoglykemi under 52 veckors behandling jämfört med gruppen som behandlades med glimepirid (34,2 %). I en studie som jämförde kanagliflozin 300 mg med sitagliptin 100 mg i trippelterapi tillsammans med metformin och en sulfonureid uppvisade kanagliflozin non-inferiority ($p < 0,05$) och överlägsen ($p < 0,05$) minskning av HbA_{1c} jämfört med sitagliptin. Incidensen av hypoglykemi episoderna/händelserna med kanagliflozin 300 mg och sitagliptin 100 mg var 40,7 % respektive 43,2 %. Signifikanta förbättringar av kroppsvikt och sänkningar av systoliskt blodtryck jämfört med både glimepirid och sitagliptin observerades också.

Tabell 3: Effektergebnat från kliniska studier med aktiv kontroll^a

Jämfört med glimepirid som dubbelterapi tillsammans med metformin (52 veckor)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrerat) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	7,78	7,79	7,83
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,82	-0,93	-0,81
Skillnad mot glimepirid (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	86,8	86,6	86,6
% förändring från baseline (justerat medelvärde)	-4,2	-4,7	1,0
Skillnad mot glimepirid (justerat medelvärde) (95 % CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Jämfört med sitagliptin som trippelterapi tillsammans med metformin och sulfonureid (52 veckor)			
	Kanagliflozin 300 mg + metformin och sulfonureid (N = 377)	Sitagliptin 100 mg + metformin och sulfonureid (N = 378)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,12	8,13	
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-1,03	-0,66	
Skillnad mot sitagliptin (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c	
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	47,6	35,3	
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	87,6	89,6	
% förändring från baseline (justerat medelvärde)	-2,5	0,3	
Skillnad mot sitagliptin (justerat medelvärde) (95 % CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c	

-
- ^a Intent-to-treat-populationen med användning av sista observationen i studien före glykemisk rescue-medicinering.
^b $p < 0,05$.
^c Icke relevant.
^d $p < 0,001$.

Speciella patientgrupper

I tre studier som genomfördes på speciella patientgrupper (äldre patienter, patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² till <50 ml/min/1,73 m² och patienter med kardiovaskulär sjukdom eller hög risk för sådan) lades kanagliflozin till patienternas aktuella stabila diabetesbehandlingar (kost, monoterapi eller kombinationsterapi).

Äldre patienter

Totalt 714 patienter ≥ 55 år till ≤ 80 år (227 patienter i åldern 65 år till < 75 år och 46 patienter i åldern 75 år till < 80 år) med otillräcklig glykemisk kontroll med sin aktuella diabetesbehandling (glukossänkande läkemedel och/eller kost och motion) deltog i en dubbelblind, placebokontrollerad studie över 26 veckor. Statistiskt signifikanta förändringar ($p < 0,001$) från baseline-HbA_{1c} jämfört med placebo på -0,57 % respektive -0,70 % sågs för 100 mg och 300 mg. (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

I en poolad analys av patienter (N = 721) med ett baseline-eGFR 45 ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m² gav kanagliflozin en kliniskt relevant minskning av HbA_{1c} jämfört med placebo på -0,47 % för kanagliflozin 100 mg och -0,52 % för kanagliflozin 300 mg. Patienter med ett baseline-eGFR 45 ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m² som behandlades med kanagliflozin 100 mg och 300 mg uppvisade medelförbättringar av den procentuella förändringen av kroppsvikten jämfört med placebo på -1,8 % respektive -2,0 %.

Majoriteten av patienterna med ett baseline-eGFR 45 ml/min/1,73 m² till < 60 ml/min/1,73 m² stod på insulin och/eller en sulfonureid (85 % [614/721]). I överensstämmelse med den förväntade ökningen av hypoglykemi när ett läkemedel som inte är förknippat med hypoglykemi episoder/händelser läggs till insulin och/eller sulfonureid, sågs en ökning av hypoglykemi när kanagliflozin lades till insulin och/eller en sulfonureid (se avsnitt 4.8).

Fasteplasmaglukos

I fyra placebokontrollerade studier ledde behandling med kanagliflozin som monoterapi eller tilläggsbehandling tillsammans med ett eller två orala glukossänkande läkemedel till genomsnittliga förändringar från baseline av FPG jämfört med placebo på -1,2 mmol/l till -1,9 mmol/l för kanagliflozin 100 mg respektive -1,9 mmol/l till -2,4 mmol/l för kanagliflozin 300 mg. Dessa minskningar kvarstod under hela behandlingsperioden och var nästan maximala efter den första behandlingsdagen.

Postprandiellt glukos

Vid användning av en belastning med en blandad måltid minskade kanagliflozin som monoterapi eller tilläggsbehandling tillsammans med ett eller två perorala glukossänkande läkemedel det postprandiella blodsockervärdet (PPG) från baseline jämfört med placebo med -1,5 mmol/l till -2,7 mmol/l för kanagliflozin 100 mg respektive -2,1 mmol/l till -3,5 mmol/l för 300 mg, till följd av minskningar av den preprandiella blodsockerkoncentrationen och minskade postprandiella blodsockerstegringar.

Kroppsvikt

Kanagliflozin 100 mg och 300 mg som monoterapi och som dubbel eller trippel tilläggsbehandling gav statistiskt signifikanta procentuella minskningar av kroppsvikten efter 26 veckor jämfört med placebo. I två 52-veckors studier med aktiv kontroll, som jämförde kanagliflozin med glimepirid och sitagliptin, var de stadigvarande och statistiskt signifikanta procentuella medelminskningarna av kroppsvikten för kanagliflozin som tilläggsbehandling till metformin -4,2 % och -4,7 % för kanagliflozin 100 mg och 300 mg, jämfört med kombinationen av glimepirid och metformin (1,0 %), och -2,5 % för kanagliflozin 300 mg i kombination med metformin och sulfonureid, jämfört med sitagliptin i kombination med metformin och en sulfonureid (0,3 %).

En undergrupp av patienterna (N = 208) från dubbelterapistudien med aktiv kontroll med metformin, som genomgick dual energy X-ray densitometry (DXA) och datortomografi (CT) scanning av buken för utvärdering av kroppssammansättning, visade att cirka två tredjedelar av viktnedgången med kanagliflozin berodde på förlust av fettmassa, varvid jämförbara mängder av visceralt och abdominellt underhudsfett förlorades. Tvåhundraelva (211) patienter från den kliniska studien på äldre patienter deltog i en delstudie av kroppssammansättningen med DXA-analys av kroppssammansättningen. Denna visade att cirka två tredjedelar av viktnedgången förknippad med kanagliflozin berodde på förlust av fettmassa jämfört med placebo. Det fanns inga betydelsefulla förändringar i benthäthet i trabekulära och kortikala regioner.

Hjärt-kärlsäkerhet

En fördefinierad interimistisk metaanalys gjordes av utvärderade större kardiovaskulära händelser i de kliniska fas II- och III-studierna på 9 632 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 4 327 patienter (44,9 %) med hjärt-kärlsjukdom eller med hög risk för hjärt-kärlsjukdom som deltar i en pågående kardiovaskulär studie. Riskkvoten för den sammansatta primära endpointen (tid till händelsen kardiovaskulär död, icke-fatal stroke, icke-fatal hjärtinfarkt och instabil angina som kräver sjukhusvård) för kanagliflozin (båda doserna poolade) jämfört med en kombination av aktiva jämförelseläkemedel och placebo var 0,91 (95 % CI: 0,68; 1,22); därför fanns det inga tecken på någon ökning av den kardiovaskulära risken med kanagliflozin jämfört med jämförelseläkemedlen. Riskkvoterna var jämförbara för 100 mg och 300 mg doserna.

Blodtryck

I placebokontrollerade studier ledde behandling med kanagliflozin 100 mg och 300 mg till genomsnittliga sänkningar av det systoliska blodtrycket på -3,9 mmHg respektive -5,3 mmHg jämfört med placebo (-0,1 mmHg), och en mindre effekt på det diastoliska blodtrycket vilket innebär förändringar för kanagliflozin 100 mg och 300 mg på -2,1 mmHg respektive -2,5 mmHg, jämfört med placebo (-0,3 mmHg). Hjärtfrekvensen förändrades inte märkbart.

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

En delstudie på patienter med baseline-HbA_{1c} > 10 % till ≤ 12 % med kanagliflozin som monoterapi ledde till minskningar av HbA_{1c} från baseline (inte korrekterat för placebo) med -2,13 % och -2,56 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för kanagliflozin för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för typ 2-diabetes (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för kanagliflozin är i huvudsak likartad hos friska individer och patienter med typ 2-diabetes. Efter oral administrering av en singeldos på 100 mg och 300 mg till friska individer absorberades kanagliflozin snabbt, så att de maximala koncentrationerna i plasma (medianvärdet för T_{max}) uppnåddes 1 timme till 2 timmar efter dosering. C_{max} och AUC för kanagliflozin i plasma ökade på ett dosproportionerligt sätt från 50 mg till 300 mg. Den apparenta terminala halveringstiden (t_{1/2}) (uttryckt som medelvärde ± standardavvikelse) var 10,6 ± 2,13 timmar och 13,1 ± 3,28 timmar för 100 mg respektive 300 mg dosen. Steady state uppnåddes efter 4 dagar till 5 dagar med dosering en gång dagligen av kanagliflozin 100 mg till 300 mg. Kanagliflozin uppvisar inte tidsberoende farmakokinetik och ackumulerades i plasma upp till en nivå av 36 % efter multipla doser med 100 mg och 300 mg.

Absorption

Den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten för kanagliflozin är cirka 65 %. Samtidig administrering av en fettrik måltid tillsammans med kanagliflozin hade ingen effekt på farmakokinetiken för kanagliflozin; Invokana kan därför tas med eller utan mat. Baserat på Invokanas potential att minska de postprandiella stegringarna av plasmaglukos till följd av fördröjd intestinal

glukosabsorption rekommenderas dock att Invokana tas före dagens första måltid (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state för kanagliflozin efter en enstaka intravenös infusion till friska individer var 119 liter, vilket tyder på omfattande vävnadsdistribution.

Kanagliflozin binds i hög utsträckning till proteiner i plasma (99 %), främst albumin.

Proteinbindningen är oberoende av plasmakoncentrationerna av kanagliflozin.

Plasmaproteinbindningen påverkas inte på något väsentligt sätt hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism

O-glukuronidering är den huvudsakliga metaboliska eliminationsvägen för kanagliflozin, som främst glukuronideras av UGT1A9 och UGT2B4 till två inaktiva *O*-glukuronidmetaboliter. Den CYP3A4-medierade (oxidativa) metaboliseringen av kanagliflozin är minimal (cirka 7 %) hos människa.

I *in vitro*-studier hämmade kanagliflozin varken cytokrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, och inducerade inte CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 vid högre än terapeutiska koncentrationer. Ingen kliniskt relevant effekt på CYP3A4 sågs *in vivo* (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Efter administrering av en oral singeldos [¹⁴C]kanagliflozin till friska individer återfanns 41,5 %; 7,0 % respektive 3,2 % av den administrerade radioaktiva dosen i faeces som kanagliflozin, en hydroxylerad metabolit respektive en *O*-glukuronidmetabolit. Den enterohepatiska cirkulationen av kanagliflozin var försumbar.

Cirka 33 % av den administrerade radioaktiva dosen utsöndrades i urinen, huvudsakligen som *O*-glukuronidmetaboliter (30,5 %). Mindre än 1 % av dosen utsöndrades som oförändrat kanagliflozin i urinen. Njurclearance för kanagliflozin 100 mg- och 300 mg-doserna varierade från 1,30 ml/min till 1,55 ml/min.

Kanagliflozin är en lågclearancesubstans med en genomsnittlig systemisk clearance på cirka 192 ml/min hos friska individer efter intravenös administrering.

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

En öppen singeldosstudie utvärderade farmakokinetiken för kanagliflozin 200 mg hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion (klassificerad enligt CrCl baserat på Cockcroft-Gaults formel) jämfört med friska individer. I studien ingick 8 individer med normal njurfunktion (CrCl \geq 80 ml/min), 8 patienter med lätt nedsatt njurfunktion (CrCl 50 ml/min till < 80 ml/min), 8 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30 ml/min till < 50 ml/min) och 8 patienter med svårt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min), samt 8 patienter med terminal njursvikt (ESRD) som stod på hemodialys.

C_{max} för kanagliflozin var måttligt förhöjt med 13 %, 29 % respektive 29 % hos patienter med lätt, måttlig respektive svår njursvikt, men inte hos patienter på hemodialys. Jämfört med friska individer var AUC i plasma för kanagliflozin förhöjt med cirka 17 %, 63 % respektive 50 % hos patienter med lätt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion, men var jämförbar för patienter med ESRD och friska individer.

Kanagliflozin avlägsnades i försumbar utsträckning av hemodialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Jämfört med individer med normal leverfunktion var kvoterna mellan de geometriska medelvärdena för C_{\max} och AUC_{∞} för kanagliflozin 107 % respektive 110 % för patienter med Child-Pugh klass A (lätt nedsatt leverfunktion) och 96 % respektive 111 % för patienter med Child-Pugh klass B (måttligt nedsatt leverfunktion) efter administrering av en 300 mg singeldos av kanagliflozin.

Dessa skillnader betraktas ej som kliniskt betydelsefulla. Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med Child-Pugh klass C (svårt) nedsatt leverfunktion.

Äldre (≥ 65 år)

Ålder hade ingen kliniskt betydelsefull inverkan på farmakokinetiken för kanagliflozin, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Pediatrik population

Studier avseende farmakokinetiken för kanagliflozin hos pediatrika patienter har inte utförts.

Andra speciella patientgrupper

Farmakogenetik

Hos både UGT1A9 och UGT2B4 förekommer genetisk polymorfism. I en poolad analys av kliniska data observerades förhöjningar av AUC för kanagliflozin med 26 % hos bärare av UGT1A9*1/*3 och 18 % hos bärare av UGT2B4*2/*2. Dessa öknings i exponering för kanagliflozin förväntas inte ha klinisk relevans. Effekten av att vara homozygot (UGT1A9*3/*3, frekvens $<0,1$ %) är förmodligen mer uttalad, men detta har inte undersökts.

Kön, ras/ethnicitet eller BMI hade ingen kliniskt betydelsefull inverkan på farmakokinetiken för kanagliflozin, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Kanagliflozin visade inte på några effekter på fertilitet och tidig embryonal utveckling hos råttor vid exponering upp till 19 gånger av human exponering vid den maximalt rekommenderade dosen för människa (MRHD).

I en studie på embryonal-/fosterutveckling hos råttor observerades fördröjd ossifikation i mellanfotsben efter systemiska exponeringar motsvarande 73 gånger och 19 gånger högre än den kliniska exponeringen vid doserna 100 mg och 300 mg. Det är okänt om fördröjd ossifikation beror på kanagliflozins effekter på kalciumhomeostasen som setts hos fullvuxna råttor. Fördröjd ossifikation observerades också för kombinationen kanagliflozin och metformin, vilket var mer framträdande än metformin ensamt vid exponering av kanagliflozin 43 gånger och 12 gånger högre än klinisk exponering vid doserna 100 mg och 300 mg.

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie där kanagliflozin gavs till honråttor från dag 6 under dräktigheten till dag 20 under diandnet resulterade i minskad kroppsvikt hos han- och honavkomman vid för modern toxiska doser > 30 mg/kg/dag (exponering $\geq 5,9$ gånger exponeringen för människa vid MRHD). Toxiciteten hos modern var begränsad till minskad viktökning.

En studie på unga råttor som fick kanagliflozin från dag 1 till dag 90 efter födseln visade inte någon ökad känslighet jämfört med de effekter som sågs hos vuxna råttor. En dilatation av njurbäckenet noterades dock med en No Observed Effect Level (NOEL) vid exponeringar 2,4 gånger och 0,6 gånger den kliniska exponeringen vid dosen 100 mg respektive 300 mg, och gick inte helt tillbaks inom återhämningsperioden av ca 1 månad. Bestående renala fynd hos unga råttor kan sannolikt relateras till en minskad förmåga hos råttjuren att hantera förhöjda urinvolymer av kanagliflozin under utvecklingsstadiet, eftersom funktionell mognad av råttjuren fortsätter till 6 veckors ålder.

Kanagliflozin ökade inte incidensen av tumörer hos han- eller honmöss i en 2-årig studie med doser på 10, 30 och 100 mg/kg. Den högsta dosen på 100 mg/kg motsvarade upp till 14 gånger den kliniska dosen 300 mg baserat på AUC-exponering. Kanagliflozin ökade incidensen av Leydigcelltumörer i testiklarna hos hanråttor vid alla testade doser (10, 30 och 100 mg/kg); den lägsta dosen på 10 mg/kg är cirka 1,5 gånger den kliniska dosen på 300 mg baserat på AUC-exponering. De högre doserna kanagliflozin (100 mg/kg) till han- och honråttor ökade incidensen av feokromocytom och tumörer i njurtubuli. Baserat på AUC-exponeringen är the NOEL på 30 mg/kg/dag för feokromocytom och tumörer i njurtubuli cirka 4,5 gånger exponeringen vid den dagliga kliniska dosen på 300 mg. Baserat på prekliniska och kliniska mekanistiska studier anses Leydigcelltumörerna, tumörerna i njurtubuli och feokromocytomen vara specifika för råttor. De kanagliflozininducerade tumörerna i njurtubuli och feokromocytomen hos råttor förefaller orsakas av kolhydratmalabsorption till följd av kanagliflozins hämmande aktivitet på det intestinala SGLT1 i tarmen hos råttor; kliniska mekanistiska studier har inte visat någon kolhydratmalabsorption hos människa vid kanagliflozindoser på upp till två gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen. Leydigcelltumörerna är kopplade till en ökning av luteiniserande hormon (LH), vilket är en känd mekanism för bildning av Leydigcelltumörer hos råttor. I en 12-veckors klinisk studie ökade inte ostimulerat LH hos manliga patienter som behandlades med kanagliflozin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Vattenfri laktos
Mikrokristallin cellulosa
Hydroxipropylcellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyvinylklorid/Aluminium (PVC/Alu) perforerat endosblistert.
Förpackningsstorlekar på 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 november 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Invokana 100 mg filmdragerade tabletter
Invokana 300 mg filmdragerade tabletter
kanagliflozin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 100 mg kanagliflozin.
Varje filmdragerad tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 300 mg kanagliflozin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett.
10 x 1 filmdragerade tabletter
30 x 1 filmdragerade tabletter
90 x 1 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

invokana 100 mg
invokana 300 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Invokana 100 mg tabletter
Invokana 300 mg tabletter
kanagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Invokana 100 mg filmdragerade tabletter

Invokana 300 mg filmdragerade tabletter

kanagliflozin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Invokana är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Invokana
3. Hur du tar Invokana
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Invokana ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Invokana är och vad det används för

Invokana innehåller den aktiva substansen kanagliflozin som tillhör en grupp av läkemedel som kallas blodglukossänkande medel.

Blodglukossänkande medel är läkemedel som används av vuxna för att behandla typ 2-diabetes.

Detta läkemedel verkar genom att öka mängden socker som avlägsnas från kroppen med urinen. På så sätt minskar mängden socker i blodet.

Invokana kan användas ensamt eller tillsammans med andra läkemedel som du eventuellt redan använder för att behandla din typ 2-diabetes (t.ex. metformin, insulin, en DPP-4-hämmare [t.ex. sitagliptin, saxagliptin eller linagliptin], en sulfonureid [t.ex. glimepirid eller glipizid] eller pioglitazon) och som sänker blodsockervärdena. Du kanske redan tar ett eller flera av dessa läkemedel för att behandla din typ 2-diabetes.

Det är också viktigt att du fortsätter att följa råden om kost och motion som du har fått av din läkare eller sjuksköterska.

Vad är typ 2-diabetes?

Typ 2-diabetes är en sjukdom där kroppen inte tillverkar tillräckligt mycket insulin och det insulin som kroppen bildar inte fungerar så bra som det borde. Din kropp kan också tillverka för mycket socker. När det händer ansamlas det socker (glukos) i blodet. Det kan leda till allvarliga medicinska tillstånd såsom hjärtsjukdom, njursjukdom, blindhet och amputation.

2. Vad du behöver veta innan du tar Invokana

Ta inte Invokana:

- om du är allergisk mot kanagliflozin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel och under behandlingen:

- om vad du kan göra för att förhindra uttorkning
- om du har typ 1-diabetes (din kropp bildar inget insulin). Invokana ska inte användas mot denna sjukdom.
- om du upplever snabb viktminskning, illamående eller kräkningar, magsmärtor, kraftig törst, snabb och djup andning, förvirring, onormal sömnlighet eller trötthet, en sötaktig andedräkt, en sötaktig smak eller en metallsmak i munnen eller annorlunda lukt på urin- eller svett, ska du kontakta läkare eller närmaste sjukhus omedelbart. Dessa symtom kan vara tecken på ”diabetesketoacidosis” – ett problem du kan få vid diabetes p.g.a. förhöjda nivåer av ”ketonroppar” i urinen eller blodet. Detta visar sig i tester. Risken för att utveckla diabetesketoacidosis kan öka vid utdragen fasta, hög alkoholkonsumtion, vätskebrist, plötslig sänkning av insulindosen eller ett större behov av insulin på grund av en större operation eller en allvarlig sjukdom.
- om du har diabetisk ketoacidosis (en komplikation vid diabetes med högt blodsocker, snabb viktminskning, illamående eller kräkningar). Invokana ska inte användas mot detta tillstånd.
- om du har svåra njurproblem eller behandlas med dialys
- om du har allvarliga leverproblem
- om du någonsin tidigare har haft allvarliga hjärtproblem eller har haft en stroke
- om du tar läkemedel för att sänka blodtrycket (antihypertensiva medel) eller någon gång tidigare har haft lågt blodtryck (hypotension). Mer information ges nedan under rubriken ”Andra läkemedel och Invokana”.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du inte är helt säker) ska du tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

Njurfunktion

Dina njurar kommer att kontrolleras med hjälp av ett enkelt blodprov innan du börjar ta, och medan du tar, det här läkemedlet.

Socket i urinen

Till följd av hur det här läkemedlet fungerar kommer din urin att ge positiva testsvår för socker (glukos) medan du behandlas med läkemedlet.

Barn och ungdomar

Invokana rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Invokana

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel. Anledningen till detta är att detta läkemedel kan påverka funktionen hos vissa andra läkemedel. En del andra läkemedel kan också påverka hur detta läkemedel fungerar.

Du skall särskilt tala om för läkare om du tar något av följande läkemedel:

- andra antidiabetika - antingen insulin eller en sulfonureid (t.ex. glimepirid eller glipizid) – läkaren kan vilja minska dosen för att undvika att blodsockernivån blir för låg (hypoglykemi)
- läkemedel som används för att sänka ditt blodtryck (antihypertensiva läkemedel), inklusive diuretika (läkemedel som används för att ta bort för mycket vatten ur kroppen, också känt som vattendrivande tabletter) eftersom detta läkemedel också kan sänka blodtrycket genom att

minska nivåerna av överflödigt vatten ur kroppen. Möjliga tecken på att förlora för mycket vätska från kroppen listas överst i avsnitt 4 "Möjliga biverkningar".

- Johannesört (ett naturläkemedel för att behandla depression)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital (läkemedel som används för att kontrollera krampanfall)
- efavirenz eller ritonavir (läkemedel som används för behandling av HIV-infektion)
- rifampicin (ett antibiotikum som används mot tuberkulos)
- kolestyramin (ett läkemedel för att minska kolesterolnivåerna i blodet). Se avsnitt 3, "Intag av läkemedlet".
- digoxin eller digitoxin (läkemedel som används mot vissa hjärtproblem). Nivån av digoxin eller digitoxin i blodet kan behöva kontrolleras om de tas samtidigt med Invokana.
- dagibatan (blodförtunnande läkemedel som minskar risken för blodpropp)

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder eller fortsätter att använda detta läkemedel.

Invokana ska inte användas under graviditet. Tala med läkare om bästa sättet att avbryta Invokana och kontrollera ditt blodsocker så snart som du vet att du är gravid.

Du ska inte ta detta läkemedel om du ammar. Diskutera med läkare om du ska sluta ta detta läkemedel eller om du ska sluta amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Invokana har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon, cykla och använda maskiner. Yrsel har dock rapporterats, vilket kan påverka din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner.

Om man tar Invokana tillsammans med andra läkemedel mot diabetes som kallas sulfonureider (t.ex. glimepirid eller glipizid) eller insulin kan det öka risken för lågt blodsocker (hypoglykemi). Tecken på detta kan vara dimsyn, stickningar i läpparna, darrningar, svettningar, blekhet, förändrad sinnesstämning, ångest eller förvirring. Detta skulle kunna påverka din förmåga att köra bil, cykla och använda verktyg eller maskiner. Tala så snart som möjligt med din läkare om du får några symtom på lågt blodsocker.

Invokana innehåller laktos

Om din läkare har sagt att du inte tål vissa sockerarter, måste du prata med honom/henne innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Invokana

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket man ska ta

- Startdosen av Invokana är en 100 mg-tablett per dag. Läkaren kommer att avgöra om du ska öka dosen till 300 mg.
- Läkaren kan begränsa dosen till 100 mg om du har problem med njurarna.
- Läkaren kommer att förskriva den styrka som är rätt för dig.

Intag av läkemedlet

- Svälj tablettens hel med ett halvt glas vatten.
- Du kan ta tablettens med eller utan mat. Det är bäst att ta tablettens innan den första måltiden på dagen.
- Försök att ta tablettens vid samma tidpunkt varje dag. Detta kommer att hjälpa dig att komma ihåg att ta den.

- Om läkaren har förskrivit kanagliflozin tillsammans med någon gallsyraskomplexbildare som kolestyramin (kolesterolsänkande läkemedel) bör du ta kanagliflozin minst 1 timme innan eller 4 till 6 timmar efter gallsyraskomplexbildaren.

Läkaren kan ha ordinerat Invokana tillsammans med ett annat blodglukossänkande medel. Kom ihåg att ta alla läkemedel enligt läkarens anvisningar för att uppnå bästa resultat för din hälsa.

Kost och motion

För att ha kontroll på din diabetes måste du fortfarande följa de råd du får från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om kost och motion. Detta gäller i synnerhet om du följer en diabetesanpassad diet för att kontrollera din vikt, fortsätt att följa den så länge som du tar detta läkemedel.

Om du har tagit för stor mängd av Invokana

Om du har tagit för stor mängd av detta läkemedel ska du omedelbart tala med en läkare.

Om du har glömt att ta Invokana

- Om du glömmer att ta en dos ska du ta den så fort du kommer ihåg det. Men om det nästan skulle vara dags för nästa dos, hoppa du över den bortglömda dosen.
- Ta inte dubbel dos (två doser på samma dag) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Invokana

Ditt blodsocker kommer att stiga om du slutar att ta detta läkemedel. Sluta inte ta detta läkemedel utan att först tala med läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta Invokana och sök läkare så snabbt som möjligt om du får någon av följande allvarliga biverkningar:

Uttorkning (mindre vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- förlust av för mycket vätska från kroppen (uttorkning). Detta händer oftare hos äldre personer (75 år och äldre), personer med njurproblem och personer som tar vattendrivande tabletter (diuretika). Möjliga tecken på uttorkning är:
 - känsla av yrsel eller svindel
 - svimningar eller yrsel när du reser dig upp
 - torr eller klibbig mun, väldig törst
 - känsla av matthet eller trötthet
 - att man kissar väldigt lite eller inget alls
 - snabba hjärtslag.

Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får någon av följande biverkningar:

Diabetesketoacidosis (sällsynt, kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

Detta är tecken på diabetesketoacidosis (se också avsnitt 2 Varningar och försiktighet)

- förhöjda nivåer av "ketonkroppar" i urinen eller blodet
- snabb viktnedgång
- illamående eller kräkningar
- magsmärta
- kraftig törst
- snabb och djup andning
- förvirring
- ovanlig sömnlighet eller trötthet
- en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett.

Detta kan förekomma oavsett blodsockernivåer. Läkaren kan bestämma att tillfälligt eller varaktigt avbryta behandlingen med Invokana.

Kontakta läkare så snabbt som möjligt om du får någon av följande biverkningar:

Hypoglykemi (mycket vanligt, kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- låg blodsockernivå (hypoglykemi) när du tar detta läkemedel tillsammans med insulin eller en sulfonureid (t.ex. glimepirid eller glipizid). Möjliga tecken på lågt blodsocker är:
 - dimsyn
 - stickningar i läpparna
 - darrningar, svettningar, blekhet
 - förändrad sinnesstämning eller ångest eller förvirring.

Läkaren kommer att tala om för dig hur man behandlar lågt blodsocker och vad du ska göra om du har något av tecknen ovan.

Andra biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- svampinfektion i slidan.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- hudutslag eller rodnad i penis eller förhuden (svampinfektion)
- urinvägsinfektioner
- förändringar i urinering (t.ex. att man kissar oftare eller större mängder, har urinträngningar, måste kissa på natten)
- förstoppning
- törst
- illamående
- blodprover kan visa på förändringar i blodfetter (kolesterol) och ökat antal röda blodkroppar i ditt blod (hematokrit).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- hudutslag eller rodnad – detta kan klia och inkludera utslag med upphöjda bulor, vätskande utslag eller blåsor
- nässelutslag
- blodprov kan visa på förändringar relaterade till njurfunktion (kreatinin eller urea) eller kalium.
- blodprov kan visa förhöjda nivåer av blodfosfat
- benfraktur
- njursvikt (i huvudsak som en följd av för stor vätskeförlust från kroppen).

Ingen känd frekvens

- allvarlig allergisk reaktion (som kan omfatta svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg och leda till svårigheter att andas eller att svälja).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt **via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Invokana ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte Invokana om förpackningen är skadad eller visar några tecken på att ha manipulerats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kanagliflozin.
 - Varje tablett innehåller 100 mg eller 300 mg
- Övriga innehållsämnen är:
 - tablettkärna: kroskarmellosnatrium, hydroxietylcellulosa, vattenfri laktos, magnesiumstearat och mikrokristallin cellulosa
 - filmdragering: makrogol (3350), polyvinylalkohol, talk och titandioxid (E171). 100 mg tablett innehåller också gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Invokana 100 mg filmdragerade tabletter (tabletter) med omedelbar frisättning är gula, kapselformade, 11 mm långa, med ”CFZ” på ena sidan och ”100” på den andra sidan.
- Invokana 300 mg filmdragerade tabletter (tabletter) med omedelbar frisättning är vita, kapselformade, 17 mm långa, med ”CFZ” på ena sidan och ”300” på den andra sidan.

Invokana tillhandahålls som perforerade endosblister av PVC/aluminium. Förpackningsstorlekarna är kartonger med 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-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 21 207 1800

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.