

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vokanamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Vokanamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

### Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine, en 1.000 mg metforminehydrochloride.

### Vokanamet 150 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

### Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine, en 1.000 mg metforminehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

### Vokanamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten

De tablet is roze, capsulevormig, 20 mm lang, filmomhuld, en met aan de ene zijde 'CM' gegraveerd en aan de andere zijde '358'.

### Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten

De tablet is beige, capsulevormig, 21 mm lang, filmomhuld, en met aan de ene zijde 'CM' gegraveerd en aan de andere zijde '551'.

### Vokanamet 150 mg/850 mg filmomhulde tabletten

De tablet is lichtgeel, capsulevormig, 21 mm lang, filmomhuld, en met aan de ene zijde 'CM' gegraveerd en aan de andere zijde '418'.

### Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten

De tablet is paars, capsulevormig, 22 mm lang, filmomhuld, en met aan de ene zijde 'CM' gegraveerd en aan de andere zijde '611'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Vokanamet is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met type 2-diabetes mellitus als aanvullend middel bij een dieet en lichaamsbeweging:

- bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn bij hun maximaal getolereerde doses van alleen metformine
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met metformine en deze geneesmiddelen
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van canagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten.

Voor onderzoeksresultaten met betrekking tot combinatie van behandelingen, effecten op bloedglucoseregulatie en cardiovasculaire voorvallen en voor de onderzochte populaties, zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Volwassenen met normale nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR]  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

De dosis van glucoseverlagende therapie met Vokanamet moet individueel worden bepaald op basis van het huidige schema van de patiënt, de doeltreffendheid en de verdraagbaarheid, gebruikmakend van de aanbevolen dagelijkse orale dosis van 100 mg of 300 mg canagliflozine, waarbij de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis van metformine niet mag worden overschreden.

*Voor patiënten die niet voldoende onder controle zijn bij de maximaal getolereerde dosis van metformine*

Voor patiënten die niet voldoende onder controle zijn met metformine, bestaat de aanbevolen startdosering van Vokanamet uit een dosis canagliflozine 50 mg tweemaal daags plus de dosis van metformine die al wordt ingenomen of de dichtstbijgelegen therapeutisch aangewezen dosis. Voor patiënten die een dosis Vokanamet verdragen die 50 mg canagliflozine bevat en die een nauwere bloedglucoseregulatie vereisen, kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags Vokanamet die 150 mg canagliflozine bevat (zie hieronder en rubriek 4.4).

*Voor patiënten die overschakelen van afzonderlijke tabletten van canagliflozine en metformine*

Voor patiënten die overschakelen van afzonderlijke tabletten van canagliflozine en metformine moet Vokanamet worden gestart bij dezelfde totale dagelijkse doses van canagliflozine en metformine die al worden ingenomen of de dichtstbijgelegen therapeutische aangewezen dosis van metformine.

Dosistitratie met canagliflozine (toegevoegd aan de optimale dosis van metformine) moet worden overwogen voordat de patiënt wordt overgeschakeld op Vokanamet.

Bij patiënten die Vokanamet met 50 mg canagliflozine verdragen en die een nauwere bloedglucoseregulatie vereisen, kan worden overwogen de dosis te verhogen tot Vokanamet die 150 mg canagliflozine bevat.

Men dient voorzichtig te zijn als Vokanamet met de dosis van 50 mg canagliflozine tot 150 mg canagliflozine wordt verhoogd bij patiënten met een leeftijd van  $\geq 75$  jaar, patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of andere patiënten voor wie de aanvankelijke diurese die door

canagliflozine wordt geïnduceerd, een risico betekent (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met aantoonbare volumedepletie wordt aanbevolen deze toestand te corrigeren voordat met Vokanamet wordt begonnen (zie rubriek 4.4).

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

### Bijzondere populaties

#### *Ouderen (≥ 65 jaar oud)*

Aangezien metformine gedeeltelijk door de nieren wordt geëlimineerd en de kans groter is dat oudere patiënten een verminderde nierfunctie hebben, moet Vokanamet met voorzichtigheid worden gebruikt naarmate de leeftijd toeneemt. De nierfunctie moet regelmatig worden geëvalueerd ter preventie van lactaatacidose geassocieerd met metformine, vooral bij oudere patiënten. Er moet rekening worden gehouden met het risico op volumedepletie geassocieerd met canagliflozine (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### *Nierinsufficiëntie*

Vokanamet is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig nierfalen (eGFR < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3)

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient een eGFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. iedere 3-6 maanden.

De maximale dagdosis voor metformine dient bij voorkeur te worden verdeeld over 2-3 dagdoses.

Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat aanvang met metformine overwogen wordt bij patiënten met eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Als er geen geschikte sterkte van Vokanamet beschikbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie (zie tabel 1).

**Tabel 1: Aanbevelingen voor dosisaanpassing**

eGFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Metformine	Canagliflozine
60-89	Maximale dagdosis is 3.000 mg Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.	Maximale totale dagelijkse dosis is 300 mg.
45-59	Maximale dagdosis is 2.000 mg De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Canagliflozine mag niet worden gestart. Patiënten die canagliflozine verdragen kunnen het gebruik voortzetten met een maximale totale dagelijkse dosis van 100 mg.
30-44	Maximale dagdosis is 1.000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Canagliflozine mag niet worden gebruikt.
< 30	Metformine is gecontraïndiceerd.	Canagliflozine is niet onderzocht bij ernstige nierinsufficiëntie.

### *Leverinsufficiëntie*

Vokanamet is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege de werkzame stof metformine (zie rubriek 4.3 en 5.2). Er is geen klinische ervaring met Vokanamet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

### Pediatrische patiënten

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

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Vokanamet dient tweemaal daags oraal te worden ingenomen bij de maaltijden om gastro-intestinale bijwerkingen geassocieerd met metformine te verminderen. Tabletten dienen in hun geheel te worden ingeslikt.

Als er een dosis is gemist, dient deze te worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt, tenzij het tijd is voor de volgende dosis; in dat geval moet de patiënt de gemiste dosis overslaan en het geneesmiddel op het eerstvolgende regulier geplande tijdstip innemen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen);
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose);
- Diabetisch precoma;
- Ernstig nierfalen (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubriek 4.2 en 4.4);
- Acute aandoeningen die mogelijk de nierfunctie kunnen wijzigen zoals: dehydratie, ernstige infectie, shock (zie rubriek 4.4);
- Acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals hart- of ademhalingsfalen, recent myocardinfarct, shock;
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme (zie rubriek 4.2 en 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient Vokanamet tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen [NSAIDs]) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met Vokanamet behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, asthenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van Vokanamet en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen

zijn een verlaagde bloed pH (< 7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (> 5 mmol/l) en een verhoogde ‘anion gap’ en lactaat/pyruvaatverhouding.

Met het risico op lactaatacidose moet rekening worden gehouden in geval van niet-specifieke tekenen, zoals spierkrampen met spijsverteringsstoornissen zoals buikpijn en ernstige asthenie.

### Nierfunctie

Een verminderde nierfunctie komt vaak voor bij oudere patiënten en is asymptomatisch. Extra voorzichtigheid is geboden in situaties waarbij de nierfunctie verstoord kan worden, bijvoorbeeld wanneer een behandeling met een antihypertensivum of diureticum wordt opgestart en wanneer een behandeling wordt gestart met een NSAID.

De werkzaamheid van canagliflozine voor bloedglucoseregulatie is afhankelijk van de nierfunctie, en de werkzaamheid is verminderd bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en ontbreekt waarschijnlijk bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of een CrCl < 60 ml/min werd met name bij de dosis van 300 mg een hogere incidentie gemeld van bijwerkingen die geassocieerd zijn met volumedepletie (bijvoorbeeld houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie). Daarnaast werden bij dergelijke patiënten meer voorvallen van verhoogde kaliumspiegels en grotere toenames van serumcreatinine en bloed-ureumstikstof (*blood urea nitrogen*; BUN) gemeld (zie rubriek 4.8).

Daarom dient de dosis van canagliflozine te worden beperkt tot 100 mg per dag bij patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of een CrCl < 60 ml/min en mag canagliflozine niet ten behoeve van bloedglucoseregulatie worden gebruikt bij patiënten met een eGFR die persisteert op < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of een CrCl < 45 ml/min (zie rubriek 4.2).

### Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose als gevolg. Metformine dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden, zie rubriek 4.2 en 4.5.

### Chirurgie

Aangezien Vokanamet metformine bevat, moet Vokanamet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

### Vitamine B<sub>12</sub>-verlaging/-deficiëntie

Metformine kan de serumspiegels van vitamine B<sub>12</sub> verlagen. Het risico op verlaagde B<sub>12</sub>-spiegels neemt toe naarmate de dosis metformine hoger is, de behandelingsduur langer is, en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie veroorzaken. Indien er een vermoeden is van vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie (zoals anemie of neuropathie), dan dienen de serumspiegels van vitamine B<sub>12</sub> gemonitord te worden. Periodieke monitoring van de vitamine B<sub>12</sub>-spiegels kan noodzakelijk zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie. De behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang deze wordt verdragen en er geen contra-indicatie is. Een passende corrigerende behandeling voor vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie moet dan ook toegediend worden in overeenkomst met de huidige klinische richtlijnen.

## Gebruik bij patiënten met een risico op bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

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

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten voor wie een door canagliflozine geïnduceerde bloeddrukdaling een risico kan vormen, zoals patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, patiënten die antihypertensiva gebruiken met hypotensie in de voorgeschiedenis, patiënten op diuretica of oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar) (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Als gevolg van volumedepletie werden doorgaans geringe gemiddelde afnames van de eGFR gezien binnen de eerste 6 weken na het opstarten van de behandeling met canagliflozine. Bij patiënten die gevoelig zijn voor grotere afnames van het intravasculair volume, zoals hierboven beschreven, werden soms grotere afnames van de eGFR gezien (> 30%), waarna de eGFR weer verbeterde. Zelden moest de behandeling met canagliflozine hiervoor worden onderbroken (zie rubriek 4.8).

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

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

## Diabetische ketoacidose

Zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA), waaronder levensbedreigende en fatale gevallen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met SGLT2-remmers, waaronder canagliflozine. In een aantal gevallen presenteerde de aandoening zich atypisch met alleen matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of er een grotere kans is op het optreden van DKA bij hogere doses van canagliflozine. Het risico op DKA lijkt hoger bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie die insuline nodig hebben.

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

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

Bij patiënten die gehospitaliseerd zijn voor grote chirurgische ingrepen of ernstige acute medische aandoeningen dient de behandeling te worden onderbroken. Monitoring van ketonen wordt aanbevolen bij deze patiënten.

Het meten van ketonenwaarden in het bloed heeft de voorkeur boven meten in de urine. Behandeling met Vokanamet kan opnieuw worden gestart wanneer de ketonenwaarden normaal zijn en de toestand van de patiënt is gestabiliseerd.

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

Bij sommige patiënten kan DKA langer aanhouden na stopzetting van Vokanamet, d.w.z. het kan langer duren dan verwacht op basis van de plasmahalfwaardetijd van canagliflozine (zie rubriek 5.2). Langdurige glucosurie is waargenomen samen met aanhoudende DKA. Canagliflozine-onafhankelijke factoren kunnen betrokken zijn bij langdurige perioden van DKA. Insulinetekort kan bijdragen tot langdurige diabetische ketoacidose en moet worden gecorrigeerd indien waargenomen.

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

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

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

#### Amputaties van de onderste ledematen

Bij klinische langetermijnstudies van canagliflozine bij patiënten met type 2-diabetes die aan een vastgestelde cardiovasculaire ziekte (CVZ) lijden of die ten minste 2 risicofactoren voor een CVZ hebben, werd canagliflozine in verband gebracht met een verhoogd risico op amputatie van de onderste ledematen *versus* placebo (respectievelijk 0,63 *versus* 0,34 voorvallen per 100 patiëntjaren). Deze verhoging trad hoofdzakelijk op in de teen en middenvoet (zie rubriek 4.8). Bij een klinische langetermijnstudie bij patiënten met type 2-diabetes en diabetische nierschade werd er geen verschil in risico op amputatie van de onderste ledematen waargenomen bij patiënten die werden behandeld met 100 mg canagliflozine ten opzichte van placebo. Gedurende deze studie werden de hieronderstaande voorzorgsmaatregelen genomen. Aangezien er geen onderliggend mechanisme is vastgesteld, zijn de risicofactoren voor amputatie, met uitzondering van de algemene risicofactoren, onbekend.

Voor aanvang van de behandeling met Vokanamet dienen factoren uit de voorgeschiedenis van de patiënt die het amputatierisico mogelijk verhogen, in aanmerking te worden genomen. Uit voorzorg moet overwogen worden om patiënten met een hoger risico op amputaties nauwgezet in de gaten te houden en patiënten op de hoogte te stellen van het belang van routinematige preventieve voetverzorging en van het zorgen voor voldoende hydratatie. Ook kan overwogen worden om de behandeling met Vokanamet stop te zetten bij patiënten die symptomen ontwikkelen die vooraf kunnen gaan aan een amputatie zoals een huidzweer op de onderste ledematen, infectie, osteomyelitis of gangreen.

#### Necrotiserende fasciitis van het perineum (fournier-gangreen)

Na het in de handel brengen zijn er gevallen van necrotiserende fasciitis van het perineum (ook bekend als fournier-gangreen) gemeld bij vrouwelijke en mannelijke patiënten die SGLT2-remmers innemen.



Dit is een zeldzaam maar ernstig en potentieel levensbedreigend voorval dat met spoed een chirurgische ingreep en antibiotische behandeling vereist.

Patiënten moet worden geadviseerd een arts te raadplegen als ze last hebben van een combinatie van de symptomen pijn, gevoeligheid, erythem, of zwelling in het genitale of perineale gebied, met koorts of malaise. Wees ervan bewust dat urogenitale infectie of perineaal abces aan necrotiserende fasciitis vooraf kan gaan. Als fournier-gangreen vermoed wordt, dient de toediening van Vokanamet te worden stopgezet en onmiddellijk een behandeling (waaronder antibiotica en chirurgisch debridement) te worden ingesteld.

#### Verhoogd hematocriet

Een stijging in hematocriet werd waargenomen tijdens behandeling met canagliflozine (zie rubriek 4.8); derhalve dienen patiënten met een reeds verhoogd hematocriet nauwlettend te worden gemonitord.

#### Ouderen (> 65 jaar oud)

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

#### Genitale schimmelinfecties

In overeenstemming met het mechanisme van remming van de natriumglucose-co-transporter 2 (SGLT2) met verhoogde UGE, werd in klinische studies met canagliflozine vulvovaginale candidiasis gemeld bij vrouwen en balanitis of balanoposthitis bij mannen (zie rubriek 4.8). Mannelijke en vrouwelijke patiënten die in het verleden genitale schimmelinfecties hadden gehad, hadden een grotere kans op een infectie. Balanitis of balanoposthitis kwam vooral voor bij onbesneden mannelijke patiënten, wat in sommige gevallen resulteerde in phimosis en/of een circumcisie. De meerderheid van de genitale schimmelinfecties werd behandeld met topische antimycotica, ofwel voorgeschreven door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg ofwel via zelfbehandeling, terwijl de behandeling met Vokanamet werd voortgezet.

#### Urineweginfecties

Na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis en urosepsis, bij patiënten die werden behandeld met canagliflozine. Dit leidde vaak tot het onderbreken van de behandeling. Een tijdelijke onderbreking van de behandeling met canagliflozine moet overwogen worden bij patiënten met gecompliceerde urineweginfecties.

#### Hartfalen

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

#### Laboratoriumonderzoek urine

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

## Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Farmacokinetische geneesmiddelinteractiestudies met Vokanamet zijn niet uitgevoerd; dergelijk onderzoek is echter wel uitgevoerd met de afzonderlijke werkzame stoffen (canagliflozine en metformine). Gelijktijdige toediening van canagliflozine (300 mg eenmaal daags) en metformine (2.000 mg eenmaal daags) had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van ofwel canagliflozine ofwel metformine.

Canagliflozine

#### Farmacodynamische interacties

##### Diuretica

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

Canagliflozine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die lisdiuretica krijgen.

##### Insuline en insulinesecretagogen

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

#### Farmacokinetische interacties

##### Effecten van andere geneesmiddelen op canagliflozine

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

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

Indien een middel dat deze UGT-enzymen en transporteiwitten induceert gelijktijdig moet worden toegediend met canagliflozine, is het gewenst de bloedglucoseregulatie te monitoren om vast te stellen of de respons op canagliflozine adequaat is. Indien een middel dat deze UGT-enzymen induceert gelijktijdig moet worden toegediend met canagliflozine, kan overwogen worden de dosis te verhogen tot tweemaal daags Vokanamet die 150 mg bevat als patiënten op dat moment 50 mg canagliflozine tweemaal daags verdragen en aanvullende bloedglucoseregulatie nodig hebben (zie rubriek 4.2 en 4.4).

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

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

#### Effecten van canagliflozine op andere geneesmiddelen

##### *Digoxine*

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

##### *Lithium*

Het gelijktijdig gebruik van een SGLT2-remmer en lithium kan de serumconcentraties van lithium verminderen. Monitor de serumconcentraties van lithium nauwlettend tijdens de behandeling met canagliflozine, in het bijzonder tijdens de opstart en bij het veranderen van de dosis.

##### *Dabigatran*

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

##### *Simvastatine*

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

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

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

#### Geneesmiddel/laboratoriumtestverstoring

##### 1,5-AG assay

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

Metformine

#### Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

##### Alcohol

Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose (met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie) vanwege de werkzame stof metformine van Vokanamet (zie rubriek 4.4). Alcoholconsumptie en het innemen van geneesmiddelen die alcohol bevatten, dienen te worden vermeden.

##### Joodhoudende contrastmiddelen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen, wat resulteert in accumulatie van metformine en een risico op lactaatacidose. Daarom moet Vokanamet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

##### Kationische geneesmiddelen

Kationische geneesmiddelen die via tubulaire secretie via de nieren worden geëlimineerd (bijvoorbeeld cimetidine), kunnen een wisselwerking hebben met metformine door competitie via gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen. Een onderzoek dat werd uitgevoerd bij zeven normale, gezonde vrijwilligers toonde aan dat cimetidine, toegediend als 400 mg tweemaal daags, de AUC van metformine met 50% verhoogde en de  $C_{max}$  met 81%. Daarom dienen een nauwgezette monitoring van de bloedglucoseregulatie, dosisaanpassing binnen de aanbevolen dosering en wijzigingen van de diabetesbehandeling te worden overwogen bij gelijktijdige toediening van kationische geneesmiddelen die door tubulaire secretie via de nieren worden geëlimineerd (zie rubriek 4.4 en 5.1).

#### Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAIDs, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX)-II remmers, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart worden in combinatie met Vokanamet, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Glucocorticoïden (gegeven via systemische en lokale toedieningswegen), bèta-2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke hyperglykemische werking. De patiënt dient hierover te worden geïnformeerd en de bloedglucosespiegel dient vaker gecontroleerd te worden, vooral in het begin van de behandeling met zulke geneesmiddelen. Indien nodig dient de dosis van glucoseverlagende geneesmiddelen te worden aangepast tijdens de behandeling met het andere geneesmiddel en bij het beëindigen daarvan.

Aangezien diuretica (meer bepaald lisdiuretica) de nierfunctie mogelijk kunnen verminderen, kunnen ze het risico op lactaatacidose geassocieerd met metformine verhogen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

Een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen duidt niet op een verhoogd risico van aangeboren misvormingen. Dieronderzoeken met metformine duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de ontwikkeling van embryo of foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

#### Borstvoeding

Er zijn geen studies met de gecombineerde werkzame stoffen van Vokanamet uitgevoerd bij zogende dieren. Het is niet bekend of canagliflozine en/of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat canagliflozine/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden en dat er farmacologische effecten optreden bij jongen die gezoogd worden en bij juveniele ratten die waren blootgesteld aan canagliflozine (zie rubriek 5.3). Metformine wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Vokanamet mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

#### Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Canagliflozine

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van canagliflozine werd beoordeeld bij 22.645 patiënten met type 2-diabetes, waaronder de evaluatie van canagliflozine in combinatie met metformine bij 16.334 patiënten. Bovendien werd een 18 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase II-studie uitgevoerd met tweemaaldaagse toediening van een dosis (50 mg canagliflozine of 150 mg canagliflozine als *add-on*-therapie met 500 mg metformine) bij 279 patiënten, waarbij 186 patiënten werden behandeld met canagliflozine als *add-on*-therapie met metformine.

De primaire beoordeling van de veiligheid en tolerantie werd uitgevoerd in een *gepoolde* analyse (N = 2.313) van vier 26 weken durende placebogecontroleerde klinische studies (monotherapie en *add-on*-therapie met metformine, metformine en een sulfonyleureumderivaat, en metformine en pioglitazon). De bijwerkingen die tijdens de behandeling het vaakst werden gemeld, waren hypoglykemie bij combinatie met insuline of een sulfonyleureumderivaat, vulvovaginale candidiasis, urineweginfectie en polyurie of pollakisurie (d.w.z. frequent urineren). Bijwerkingen die leidden tot stopzetting bij  $\geq 0,5\%$  van alle met canagliflozine behandelde patiënten in deze studies waren vulvovaginale candidiasis (0,7% van de vrouwelijke patiënten) en balanitis of balanoposthitis (0,5% van de mannelijke patiënten). Aanvullende veiligheidsanalyses (met inbegrip van langetermijngegevens) van gegevens uit het hele canagliflozineprogramma (placebo- en actief gecontroleerde studies) werden uitgevoerd om gemelde bijwerkingen te beoordelen teneinde bijwerkingen vast te stellen (zie tabel 2) (zie rubriek 4.2 en 4.4).

## Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 2 zijn gebaseerd op de *gepoolde* analyse van de hierboven beschreven placebogecontroleerde en actief gecontroleerde studies. Bijwerkingen gerapporteerd tijdens wereldwijd postmarketinggebruik van canagliflozine zijn ook in deze tabel opgenomen. De onderstaande bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en systeem/orgaanklasse. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 2: Bijwerkingen in tabelvorm (MedDRA) uit placebogecontroleerde<sup>e</sup> en actief gecontroleerde studies<sup>c</sup> en uit postmarketingervaring**

<i>Systeem/orgaanklasse</i> Frequentie	<b>Bijwerking</b>
<b><i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i></b>	
zeer vaak	Vulvovaginale candidiasis <sup>b,j</sup>
vaak	Balanitis of balanoposthitis <sup>b,k</sup> , urineweginfectie <sup>c</sup> (pyelonefritis en urosepsis zijn postmarketing gemeld)
niet bekend	Necrotiserende fasciitis van het perineum (fournier-gangreen) <sup>d</sup>
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	
Zelden	Anafylactische reactie
<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b>	
zeer vaak	Hypoglykemie bij combinatie met insuline of sulfonylureumderivaat <sup>c</sup>
Soms	Dehydratie <sup>a</sup>
Zelden	Diabetische ketoacidose <sup>b</sup>
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
Soms	Duizeligheid houdingsafhankelijk <sup>a</sup> , syncope <sup>a</sup>
<b><i>Bloedvataandoeningen</i></b>	
Soms	Hypotensie <sup>a</sup> , orthostatische hypotensie <sup>a</sup>
<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></b>	
Vaak	Constipatie, dorst <sup>f</sup> , nausea
<b><i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i></b>	
Soms	Fotosensitiviteit; rash <sup>g</sup> , urticaria
Zelden	Angio-oedeem
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i></b>	
soms	Botbreuk <sup>h</sup>
<b><i>Nier- en urinewegaandoeningen</i></b>	
Vaak	Polyurie of pollakisurie <sup>i</sup>
Soms	Nierfalen (voornamelijk in de context van volumedepletie)
<b><i>Onderzoeken</i></b>	
vaak	Dyslipidemie <sup>l</sup> , hematocriet verhoogd <sup>b,m</sup>
Soms	Bloedcreatinine verhoogd <sup>b,n</sup> , bloedureum verhoogd <sup>b,o</sup> , bloedkalium verhoogd <sup>b,p</sup> , bloedfosfaat verhoogd <sup>q</sup>

## ***Chirurgische en medische verrichtingen***

Soms	Amputaties van onderste ledematen (hoofdzakelijk van de teen en middenvoet), vooral bij patiënten met een hoog risico op hartziekte <sup>b</sup>
------	--

- <sup>a</sup> Gerelateerd aan volumedepletie; zie rubriek 4.4 en beschrijving van bijwerking hieronder.
- <sup>b</sup> Zie rubriek 4.4 en beschrijving van bijwerking hieronder.
- <sup>c</sup> Zie beschrijving van bijwerking hieronder.
- <sup>d</sup> Zie rubriek 4.4
- <sup>e</sup> Veiligheidsdataprotielen uit individuele *pivotal* studies (waaronder studies met patiënten met matige nierinsufficiëntie; ouderen [leeftijd  $\geq 55$  jaar tot  $\leq 80$  jaar]; patiënten met een verhoogd cardiovasculair en renaal risico) waren over het algemeen consistent met de bijwerkingen die in deze tabel geïdentificeerd worden.
- <sup>f</sup> Dorst omvat de termen dorst, droge mond en polydipsie.
- <sup>g</sup> Rash omvat de termen rash erythemateus, rash gegeneraliseerd, rash vlekkelig, rash maculopapulair, rash papulair, rash pruritus, pustuleuze rash en rash vesiculair.
- <sup>h</sup> Gerelateerd aan botbreuk; zie beschrijving van bijwerking hieronder.
- <sup>i</sup> Polyurie of pollakisurie omvat de termen polyurie, pollakisurie, dringende urinelozing, nachtelijke mictie en urine-output verhoogd.
- <sup>j</sup> Vulvovaginale candidiasis omvat de termen vulvovaginale candidiasis, vulvovaginale mycotische infectie, vulvovaginitis, vaginale infectie, vulvitis en genitale schimmelinfectie.
- <sup>k</sup> Balanitis of balanoposthitis omvat de termen balanitis, balanoposthitis, balanitiscandida en genitale schimmelinfectie.
- <sup>l</sup> Gemiddelde percentages voor de verhogingen ten opzichte van *baseline* voor respectievelijk 100 mg en 300 mg canagliflozine *versus* placebo waren: totaalcholesterol 3,4% en 5,2% *versus* 0,9%; HDL-cholesterol 9,4% en 10,3% *versus* 4,0%; LDL-cholesterol 5,7% en 9,3% *versus* 1,3%; non-HDL-cholesterol 2,2% en 4,4% *versus* 0,7%; triglyceriden 2,4% en 0,0% *versus* 7,6%.
- <sup>m</sup> Gemiddelde veranderingen ten opzichte van *baseline* in hematocriet waren 2,4% en 2,5% voor respectievelijk 100 mg en 300 mg canagliflozine, tegenover 0,0% voor placebo.
- <sup>n</sup> Gemiddelde percentages veranderingen ten opzichte van *baseline* in creatinine waren 2,8% en 4,0% voor respectievelijk 100 mg en 300 mg canagliflozine, tegenover 1,5% voor placebo.
- <sup>o</sup> Gemiddelde percentages veranderingen ten opzichte van *baseline* in BUN waren 17,1% en 18,0% voor respectievelijk 100 mg en 300 mg canagliflozine, tegenover 2,7% voor placebo.
- <sup>p</sup> Gemiddelde percentages veranderingen ten opzichte van *baseline* in kalium in het bloed waren 0,5% en 1,0% voor respectievelijk 100 mg en 300 mg canagliflozine, tegenover 0,6% voor placebo.
- <sup>q</sup> Gemiddelde percentages veranderingen ten opzichte van *baseline* in serumfosfaat waren 3,6% en 5,1% voor respectievelijk 100 mg en 300 mg canagliflozine, tegenover 1,5% voor placebo.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Amputatie van de onderste ledematen*

Bij patiënten met type 2-diabetes die aan een vastgestelde cardiovasculaire aandoening leden of die ten minste 2 risicofactoren voor een cardiovasculaire aandoening hadden, werd canagliflozine in verband gebracht met een verhoogd risico op amputatie van de onderste ledematen. Dit werd waargenomen in het geïntegreerde CANVAS-programma bestaande uit CANVAS en CANVAS-R, twee grote, gerandomiseerde, placebogecontroleerde langetermijnstudies waarin 10.134 patiënten werden beoordeeld. De onbalans trad al binnen de eerste 26 weken van de behandeling op. Patiënten in CANVAS en CANVAS-R werden gedurende een gemiddelde periode van respectievelijk 5,7 en 2,1 jaar gevolgd. Ongeacht behandeling met canagliflozine of placebo, was het amputatierisico het hoogst bij patiënten die op *baseline* een voorgeschiedenis hadden van een eerdere amputatie, perifere vasculaire ziekte en neuropathie. Het risico op amputatie van de onderste ledematen was niet dosisafhankelijk. De amputatieresultaten van het geïntegreerde CANVAS-programma zijn weergegeven in tabel 3.

Er was geen verschil in risico op amputatie van de onderste ledematen gerelateerd aan het gebruik van 100 mg canagliflozine ten opzichte van placebo (respectievelijk 1,2 versus 1,1 voorvallen per 100 patiëntjaren [HR: 1,11; 95%-BI 0,79; 1,56]) in een langetermijnstudie naar nieruitkomsten bij 4.397 patiënten met type 2-diabetes en diabetische nierschade (zie rubriek 4.4). In andere studies met canagliflozine bij type 2-diabetes, waarin een algemene diabetische populatie van 8.114 patiënten

werd geïnccludeerd, werd geen verschil in risico op amputatie van de onderste ledematen waargenomen ten opzichte van controlepatiënten.

**Tabel 3: Geïntegreerde analyse van amputaties in CANVAS en CANVAS-R**

	<b>Placebo N = 4.344</b>	<b>canagliflozine N = 5.790</b>
Totaalaantal proefpersonen met amputaties, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Incidentiepercentage (per 100 patiëntjaren)	0,34	0,63
HR (95%-BI) t.o.v. placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Kleine amputatie, n (%) <sup>*</sup>	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Grote amputatie, n (%) <sup>†</sup>	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Opmerking: de incidentie is gebaseerd op het aantal patiënten met ten minste één amputatie, niet op het totale aantal amputaties. De *follow-up* van een patiënt wordt berekend op basis van dag 1 tot de datum van de eerste amputatie. Sommige patiënten hadden meer dan één amputatie. Het percentage van kleine en grote amputaties is gebaseerd op het hoogste amputatieniveau bij elke patiënt.

\* Teen en middenvoet

† Enkel, onder de knie en boven de knie

Van de proefpersonen in het CANVAS-programma die een amputatie hadden ondergaan, waren de teen en middenvoet de meest voorkomende plaatsen (71%) in beide behandelgroepen (zie tabel 3). Meerdere amputaties (van beide onderste ledematen in sommige gevallen) werden niet vaak en in vergelijkbare percentages waargenomen in beide behandelgroepen.

Infecties in de onderste ledematen, diabetische voetzweren, perifere arteriële ziekte en gangreen waren de meest voorkomende medische voorvallen die in verband werden gebracht met de noodzaak van een amputatie in beide behandelgroepen (zie rubriek 4.4).

#### Bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

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

In een van de specifieke cardiovasculaire langetermijnstudies (CANVAS), waarin patiënten in het algemeen ouder waren en een hoger percentage aan diabetescomplicaties hadden, waren de incidentiepercentages van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie 2,3 met 100 mg canagliflozine, 2,9 met 300 mg canagliflozine en 1,9 met placebo, voorvallen per 100 patiëntjaren.

Om de risicofactoren voor deze bijwerkingen na te gaan, werd een uitgebreidere *gepoolde* analyse uitgevoerd van patiënten (N = 12.441) uit 13 gecontroleerde fase III- en fase IV-studies met beide doses van canagliflozine. In deze *gepoolde* analyse hadden patiënten op lisdiuretica, patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tot < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en patiënten van ≥ 75 jaar in het algemeen hogere incidenties van deze bijwerkingen. Voor patiënten op lisdiuretica waren de incidentiepercentages 5,0 met 100 mg canagliflozine en 5,7 met 300 mg canagliflozine, tegenover 4,1 voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling in de controlegroep. Voor patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tot < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> waren de incidentiepercentages 5,2 met 100 mg canagliflozine en 5,4 met 300 mg canagliflozine, tegenover 3,1 voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling in de controlegroep. Bij patiënten van ≥ 75 jaar waren de incidentiepercentages 5,3 met 100 mg canagliflozine en 6,1 met 300 mg canagliflozine, tegenover 2,4 voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling in de controlegroep (zie rubriek 4.2 en 4.4).

In de specifieke cardiovasculaire studie en de uitgebreidere *gepoolde* analyse, alsmede in een specifieke studie naar nieruitkomsten, was het aantal stopzettingen als gevolg van bijwerkingen



gerelateerd aan volumedepletie en ernstige bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie bij canagliflozine niet verhoogd.

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

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

#### Genitale schimmelinfecties

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

Candida-balanitis of -balanoposthitis trad bij mannelijke patiënten op met een percentage van 2,98 en 0,79 voorvallen per 100 patiëntjaren voor respectievelijk canagliflozine en placebo. Onder mannelijke patiënten die canagliflozine gebruikten, had 2,4% meer dan één infectie. Stoppen met canagliflozine door mannelijke patiënten vanwege candida-balanitis of -balanoposthitis vond plaats met een percentage van 0,37 voorvallen per 100 patiëntjaren. Phimosi werd gemeld met een percentage van 0,39 en 0,07 voorvallen per 100 patiëntjaren voor respectievelijk canagliflozine en placebo. Een circumcisie werd uitgevoerd met een percentage van 0,31 en 0,09 voorvallen per 100 patiëntjaren voor respectievelijk canagliflozine en placebo (zie rubriek 4.4).

#### Urineweginfecties

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

Na het in de handel brengen zijn echter gevallen gemeld van gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis en urosepsis, bij patiënten die werden behandeld met canagliflozine. Dit leidde vaak tot het onderbreken van de behandeling.

#### Botbreuk

In een cardiovasculaire studie (CANVAS) van 4.327 behandelde proefpersonen met een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of ten minste twee risicofactoren voor een cardiovasculaire aandoening, waren de incidentiecijfers van alle toegekende botbreuken 1,6, 1,8 en 1,1 per 100 patiëntjaren van *follow-up* voor respectievelijk canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo, waarbij de onbalans in breuken aanvankelijk optrad binnen de eerste 26 weken van therapie.

In twee andere langetermijnstudies en in studies die bij de algemene diabetespopulatie werden uitgevoerd, werd geen verschil in het risico op breuken waargenomen met canagliflozine vergeleken met controle. In een tweede cardiovasculaire studie (CANVAS-R) onder 5.807 behandelde proefpersonen met een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of ten minste twee risicofactoren voor een cardiovasculaire aandoening waren de incidentiepercentages van alle toegekende botbreuken 1,1 en 1,3 voorvallen per 100 patiëntjaren van *follow-up* voor respectievelijk canagliflozine en placebo.

In een langetermijnstudie naar nieruitkomsten bij 4.397 behandelde proefpersonen met type 2-diabetes en diabetische nierschade waren de incidentiepercentages van alle vastgestelde botbreuken 1,2 voorvallen per 100 patiëntjaren van *follow-up* voor zowel 100 mg canagliflozine als placebo. In andere type 2-diabetes studies met canagliflozine, waarin een algemene diabetespopulatie van 7.729 patiënten werd gerekruteerd en waarin botbreuken waren vastgesteld, waren de incidentiepercentages van alle vastgestelde botbreuken 1,2 en 1,1 per 100 patiëntjaren van *follow-up* voor respectievelijk canagliflozine en controle. Na 104 weken van behandeling beïnvloedde canagliflozine de botdichtheid niet negatief.

### Bijzondere populaties

#### *Ouderen (≥ 65 jaar oud)*

In een *gepoolde* analyse van 13 placebogecontroleerde en actief gecontroleerde studies was het veiligheidsprofiel van canagliflozine bij oudere patiënten in het algemeen consistent met dat bij jongere patiënten. Patiënten van ≥ 75 jaar hadden een hogere incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (zoals houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie), met incidentiepercentages van 5,3, 6,1 en 2,4 voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling aan respectievelijk 100 mg canagliflozine eenmaal daags, 300 mg canagliflozine eenmaal daags en in de controlegroep. Afnames van de eGFR (-3,4 en -4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) werden gemeld met respectievelijk 100 mg canagliflozine en 300 mg canagliflozine, tegenover -4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in de controlegroep. De gemiddelde *baseline*-eGFR bedroeg 62,5, 64,7 en 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> voor respectievelijk canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en de controlegroep (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### *Nierinsufficiëntie*

Patiënten met op *baseline* een eGFR van < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hadden een hogere incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (bijvoorbeeld houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie), met incidentiepercentages van 5,3, 5,1 en 3,1 voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling aan respectievelijk canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Het algehele incidentiepercentage van verhoogde serumkaliumconcentratie was hoger bij patiënten met matige nierinsufficiëntie, met incidentiepercentages van 4,9, 6,1 en 5,4 voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling aan respectievelijk canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo. In het algemeen waren de verhogingen van voorbijgaande aard en was er geen specifieke behandeling nodig.

Met beide doses van canagliflozine werden bij patiënten met matige nierinsufficiëntie verhogingen van het serumcreatinine van 9,2 µmol/l en van BUN van ongeveer 1,0 mmol/l waargenomen.

De incidentiepercentages van grotere afnames van de eGFR (> 30%) op enig moment tijdens de behandeling waren 7,3, 8,1 en 6,5 voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling aan respectievelijk canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en placebo. Bij de laatste *post-baseline* waarde waren de incidentiepercentages van dergelijke afnames 3,3 voor patiënten behandeld met canagliflozine 100 mg, 2,7 met canagliflozine 300 mg en 3,7 voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling met placebo (zie rubriek 4.4).

Patiënten behandeld met canagliflozine maakten, ongeacht de *baseline*-eGFR, een initiële afname van de gemiddelde eGFR door. Daarna handhaafde de eGFR zich of steeg de waarde geleidelijk tijdens het

voortzetten van de behandeling. Na stopzetting van de behandeling keerde de gemiddelde eGFR terug naar de waarde bij *baseline*, wat erop duidt dat hemodynamische veranderingen mogelijk een rol spelen bij deze veranderingen in nierfunctie.

## Metformine

Tabel 4 geeft de bijwerkingen volgens SOK en volgens frequentie categorie die gerapporteerd zijn bij patiënten die metformine kregen als monotherapie en die niet zijn waargenomen bij patiënten die canagliflozine kregen. Frequentie categorieën zijn gebaseerd op informatie die beschikbaar is uit de Samenvatting van de productkenmerken van metformine.

**Tabel 4: De frequentie van bijwerkingen van metformine vastgesteld uit klinische studie- en postmarketinggegevens**

<i>Systeem/ orgaanklasse</i> Frequentie	Bijwerking
<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b>	
vaak	Daling in vitamine B <sub>12</sub> / vitamine B <sub>12</sub> -deficiëntie <sup>a</sup>
zeer zelden	Lactaatacidose
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
vaak	Smaakstoornis
<b><i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i></b>	
zeer vaak	Gastro-intestinale symptomen <sup>b</sup>
<b><i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i></b>	
zeer zelden	Erytheem, pruritus, urticaria
<b><i>Lever- en galaandoeningen</i></b>	
zeer zelden	Afwijkende leverfunctietestwaarden, hepatitis

<sup>a</sup> Metformine kan regelmatig de serumspiegels van vitamine B<sub>12</sub> verlagen, wat kan leiden tot klinisch significante vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie (bv. megaloblastaire anemie). Het risico op lage vitamine B<sub>12</sub>-spiegels neemt toe met toenemende metforminedosis, behandelingsduur en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie kunnen veroorzaken. Periodieke controle van de vitamine B<sub>12</sub>-spiegels wordt aanbevolen bij deze patiënten.

<sup>b</sup> Gastro-intestinale symptomen, zoals nausea, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust, treden het vaakst op tijdens het starten van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

### Canagliflozine

In het algemeen werden bij gezonde personen eenmalige doses van canagliflozine tot 1.600 mg, en bij patiënten met type 2-diabetes 300 mg canagliflozine tweemaal daags gedurende 12 weken goed getolereerd.

### Metformine

Hypoglykemie is niet waargenomen met doses van metforminehydrochloride tot 85 g, hoewel lactaatacidose bij deze situaties is voorgekomen. Hoge overdosering van metformine of gelijktijdig risico's kan/kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medische noodsituatie en moet in het ziekenhuis worden behandeld. De doeltreffendste methode om lactaat en metformine te verwijderen, is hemodialyse.

## Behandeling

In het geval van een overdosering van Vokanamet is het verstandig de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het maag-darmkanaal verwijderen, klinische monitoring toepassen en klinische maatregelen nemen, al naargelang de klinische status van de patiënt vereist. De doeltreffendste methode om lactaat en metformine te verwijderen, is hemodialyse. Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd tijdens een 4 uur durende hemodialyse. Canagliflozine is naar verwachting niet dialyseerbaar door peritoneaaldialysesessie.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, combinaties van bloedglucoseverlagende middelen, ATC-code: A10BD16.

#### Werkingsmechanisme

Vokanamet combineert twee orale glucoseverlagende geneesmiddelen met verschillende en aanvullende werkingsmechanismen ter verbetering van de bloedglucoseregulatie bij patiënten met type 2-diabetes: canagliflozine, een remmer van het SGLT2-transporteiwit, en metforminehydrochloride, een stof uit de klasse van de biguaniden.

#### Canagliflozine

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

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

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

## Metformine

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische effecten die zowel het basale als het postprandiale plasmaglucozegehalte verlaagt. Het stimuleert de insulinesecretie niet en leidt daarom niet tot hypoglykemie.

Metformine kan via drie mechanismen werken:

- door het verlagen van de glucosevorming in de lever, door de gluconeogenese en de glucogenolyse te remmen
- in spieren, door de insulinegevoeligheid te verhogen, waardoor de perifere glucose-opname en het perifere glucosegebruik worden verbeterd
- en door de absorptie van glucose in de darmen te vertragen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door in te werken op de glycogeensynthase. Metformine verhoogt ook de transportcapaciteit van de glucosetransporteiwitten op de membraan, GLUT-1 en GLUT-4.

Bij mensen heeft metformine, onafhankelijk van zijn werking op de glykemie, gunstige effecten op het lipidenmetabolisme. Dit is aangetoond bij therapeutische doses in gecontroleerde klinische middellange- of langetermijnstudies: metformine verlaagt de gehalten van totaal cholesterol, LDL-C en triglyceriden.

### Farmacodynamische effecten van canagliflozine

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

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

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Zowel de verbetering van de bloedglucoseregulatie als de vermindering van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn een integraal onderdeel van de behandeling van type 2-diabetes.

De gelijktijdige toediening van canagliflozine en metformine werd onderzocht bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle was met ofwel alleen metformine ofwel in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen.

Er zijn geen studies met Vokanamet uitgevoerd naar de klinische werkzaamheid, maar bio-equivalentie van Vokanamet met gelijktijdige toediening van canagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten is aangetoond bij gezonde personen.

## Canagliflozine

### Glykemische werkzaamheid en veiligheid

In totaal namen 10.501 patiënten met type 2-diabetes deel aan tien dubbelblinde gecontroleerde klinische studies naar de werkzaamheid en de veiligheid, uitgevoerd om de effecten van canagliflozine op de bloedglucoseregulatie te onderzoeken, waaronder 5.151 patiënten behandeld met canagliflozine in combinatie met metformine. De etnische verdeling van de patiënten die canagliflozine kregen, was 72% blank, 16% Aziatisch, 5% zwart en 8% overig. 17% van de patiënten was van Latijns-Amerikaanse afkomst. 58% van de patiënten was man. Over het geheel genomen was de gemiddelde leeftijd 59,5 jaar (*range* 21 jaar tot 96 jaar), waarvan 3.135 patiënten met een leeftijd van  $\geq 65$  jaar en 513 patiënten van  $\geq 75$  jaar. 58% van de patiënten had een *body mass index* (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. In het klinische ontwikkelingsprogramma werden 1.085 patiënten onderzocht met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tot  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Placebogecontroleerde studies

Canagliflozine werd onderzocht in duotherapie met metformine, in duotherapie met een sulfonyleureumderivaat, in tripletherapie met metformine en een sulfonyleureumderivaat, in tripletherapie met metformine en pioglitazon, als *add-on*-therapie met insuline en als monotherapie (tabel 5). In het algemeen veroorzaakte canagliflozine klinisch en statistisch significante ( $p < 0,001$ ) resultaten ten opzichte van placebo wat betreft de bloedglucoseregulatie, waaronder geglycosyleerd hemoglobine (HbA<sub>1c</sub>), het percentage patiënten dat een HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$  bereikte, verandering in nuchtere plasmaglucozewaarde (FPG) vanaf *baseline* en 2-uur postprandiaal glucose (PPG). Daarnaast werden afnames van het lichaamsgewicht en van de systolische bloeddruk waargenomen ten opzichte van placebo.

Verder werd canagliflozine onderzocht als tripletherapie met metformine en sitagliptine en gedoseerd volgens een titratieschema, met een startdosis van 100 mg en al in week 6 getitreerd tot 300 mg bij patiënten bij wie aanvullende bloedglucoseregulatie noodzakelijk was, en die een toereikende eGFR hadden en canagliflozine 100 mg verdroegen (tabel 5). Canagliflozine gedoseerd volgens een titratieschema leverde ten opzichte van placebo klinisch en statistisch significante ( $p < 0,001$ ) resultaten op wat betreft de bloedglucoseregulatie, waaronder HbA<sub>1c</sub> en verandering in FPG ten opzichte van *baseline*, en een statistisch significante ( $p < 0,01$ ) verbetering van het percentage patiënten dat een HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$  bereikte. Daarnaast werden afnames van het lichaamsgewicht en van de systolische bloeddruk waargenomen ten opzichte van placebo.

**Tabel 5: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit placebogecontroleerde klinische studies<sup>a</sup>**

<b>Duotherapie met metformine (26 weken)</b>			
	<b>Canagliflozine + metformine</b>		<b>Placebo + metformine (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
<i>Baseline</i> (gemiddelde)	7,94	7,95	7,96
Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,79	-0,94	-0,17
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N.v.t.
<b>% patiënten dat HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 7\%</math> bereikte</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Lichaamsgewicht</b>			
<i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg	88,7	85,4	86,7
% verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-3,7	-4,2	-1,2
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N.v.t. <sup>c</sup>

<b>Tripletherapie met metformine en sulfonylureumderivaat (26 weken)</b>			
	<b>Canagliflozine + metformine en sulfonylureumderivaat</b>		<b>Placebo + metformine en sulfonylureumderivaat (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
<i>Baseline</i> (gemiddelde)	8,13	8,13	8,12
Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,85	-1,06	-0,13
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N.v.t. <sup>c</sup>
<b>% patiënten dat HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% bereikte</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Lichaamsgewicht</b>			
<i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg	93,5	93,5	90,8
% verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-2,1	-2,6	-0,7
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N.v.t. <sup>c</sup>
<b>Add-on-therapie bij insuline<sup>d</sup> (18 weken)</b>			
	<b>Canagliflozine + insuline</b>		<b>Placebo + insuline (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
<i>Baseline</i> (gemiddelde)	8,33	8,27	8,20
Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,63	-0,72	0,01
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N.v.t. <sup>c</sup>
<b>% patiënten dat HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% bereikte</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Lichaamsgewicht</b>			
<i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg	96,9	96,7	97,7
% verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-1,8	-2,3	0,1
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (97,5%-BI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N.v.t. <sup>c</sup>
<b>Tripletherapie met metformine en sitagliptine<sup>e</sup> (26 weken)</b>			
	<b>Canagliflozine + metformine en sitagliptine<sup>g</sup></b>		<b>Placebo + metformine en sitagliptine (N = 106)</b>
	<b>(N = 107)</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
<i>Baseline</i> (gemiddelde)	8,53		8,38
Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,91		-0,01
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,89 <sup>b</sup> (-1,19; -0,59)		
<b>% patiënten dat HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% bereikte</b>	32 <sup>f</sup>		12
<b>Nuchtere plasmagluucose (mg/dl)</b>			
<i>Baseline</i> (gemiddelde)	186		180
Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-30		-3
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-27 <sup>b</sup> (-40; -14)		
<b>Lichaamsgewicht</b>			
<i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg	93,8		89,9

% verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-3,4	-1,6
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-1,8 <sup>b</sup> (-2,7; -0,9)	

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

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  t.o.v. placebo.

<sup>c</sup> N.v.t.: Niet van toepassing

<sup>d</sup> Canagliflozine als *add-on*-therapie bij insuline (met of zonder andere bloedglucoseverlagende medicatie).

<sup>e</sup> Canagliflozine 100 mg opgetitreerd tot 300 mg

<sup>f</sup>  $p < 0,01$  ten opzichte van placebo

<sup>g</sup> 90,7% van de proefpersonen in de canagliflozine-groep opgetitreerd tot 300 mg

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

Een specifieke studie toonde aan dat gelijktijdige toediening van een tweemaaldaagse dosis van 50 mg en 150 mg canagliflozine als duotherapie met metformine leidde tot klinisch en statistisch significante resultaten vergeleken met placebo in glykemische controle, waaronder HbA<sub>1c</sub>, het percentage van patiënten dat een HbA<sub>1c</sub> < 7% bereikte, verandering van FPG ten opzichte van *baseline*, en in vermindering van lichaamsgewicht zoals getoond in tabel 6.

**Tabel 6: Werkzaamheidsgegevens van een placebogecontroleerde klinische studie van canagliflozine tweemaal daags gedoseerd<sup>a</sup>**

	Canagliflozine		Placebo (N = 93)
	50 mg tweemaal daags (N = 93)	150 mg tweemaal daags (N = 93)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
<i>Baseline</i> (gemiddeld)	7,63	7,53	7,66
Verandering ten opzichte van <i>baseline</i> (aangepast gemiddelde)	-0,45	-0,61	-0,01
Vershil ten opzichte van placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95% BI)	-0,44 <sup>b</sup> (-0,637; -0,251)	-0,60 <sup>b</sup> (-0,792; -0,407)	N/A <sup>c</sup>
<b>Patiënten (%) die een HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% bereikten</b>	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5
<b>Lichaamsgewicht</b>			
<i>Baseline</i> (gemiddeld) in kg	90,59	90,44	90,37
% verandering ten opzichte van <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-2,8	-3,2	-0,6
Vershil ten opzichte van placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95% BI)	-2,2 <sup>b</sup> (-3,1; -1,3)	-2,6 <sup>b</sup> (-3,5; -1,7)	n.v.t. <sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Intent-to-treat* populatie met gebruik van de laatste waarneming in de studie

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  vergeleken met placebo.

<sup>c</sup> niet van toepassing.

<sup>d</sup>  $p = 0,013$  vergeleken met placebo.

### Actief gecontroleerde studies

Canagliflozine werd vergeleken met gimepiride als duotherapie met metformine en vergeleken met sitagliptine als tripletherapie met metformine en een sulfonyleureumderivaat (tabel 7). In vergelijking met gimepiride veroorzaakte 100 mg canagliflozine eenmaal daags als duotherapie met metformine vergelijkbare afnames van HbA<sub>1c</sub> ten opzichte van *baseline* en 300 mg veroorzaakte superieure ( $p < 0,05$ ) afnames van de HbA<sub>1c</sub>, hetgeen een bewijs is van non-inferioriteit. Een lager percentage van patiënten behandeld met 100 mg canagliflozine eenmaal daags (5,6%) en 300 mg canagliflozine



eenmaal daags (4,9%) had minstens één episode/voorval van hypoglykemie over een periode van 52 behandelweken in vergelijking met de groep behandeld met glimepiride (34,2%). In een studie waarin 300 mg canagliflozine eenmaal daags werd vergeleken met 100 mg sitagliptine in tripletherapie met metformine en een sulfonyleureumderivaat, toonde canagliflozine een non-inferieure ( $p < 0,05$ ) en een superieure ( $p < 0,05$ ) afname in HbA<sub>1c</sub> in vergelijking met sitagliptine. De incidentie van hypoglykemie-episodes of -voorvallen met 300 mg canagliflozine eenmaal daags en 100 mg sitagliptine was respectievelijk 40,7% en 43,2%. In vergelijking met zowel glimepiride als sitagliptine werden significante verbeteringen van het lichaamsgewicht en afnames van de systolische bloeddruk gezien.

**Tabel 7: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit actief gecontroleerde klinische studies<sup>a</sup>**

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

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

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

<sup>c</sup> N.v.t.: niet van toepassing.

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

*Canagliflozine als initiële combinatietherapie met metformine*

Canagliflozine werd in combinatie met metformine als initiële combinatietherapie geëvalueerd bij patiënten met type 2-diabetes bij wie dieet en lichaamsbeweging hadden gefaald. Canagliflozine 100 mg en canagliflozine 300 mg in combinatie met metformine XR resulteerden in een statistisch significant grotere verbetering in HbA<sub>1c</sub> in vergelijking met canagliflozine alleen (in een dosis van respectievelijk 100 mg en 300 mg) of metformine XR alleen (tabel 8).

**Tabel 8: Resultaten van 26 weken durende, actief-gecontroleerde klinische studie van canagliflozine als initiële combinatietherapie met metformine\***

<b>Werkzaamheidsparameter</b>	<b>Metformine XR (N = 237)</b>	<b>Canagliflozine 100 mg (N = 237)</b>	<b>Canagliflozine 300 mg (N = 238)</b>	<b>Canagliflozine 100 mg + metformine XR (N = 237)</b>	<b>Canagliflozine 300 mg + metformine XR (N = 237)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
<i>Baseline</i> (gemiddelde)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Vershil t.o.v. canagliflozine 100 mg (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) †				-0,40‡ (-0,59, -0,21)	
Vershil t.o.v. canagliflozine 300 mg (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) †					-0,36‡ (-0,56, -0,17)
Vershil t.o.v. metformine XR (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) †		-0,06‡ (-0,26, 0,13)	-0,11‡ (-0,31, 0,08)	-0,46‡ (-0,66, -0,27)	-0,48‡ (-0,67, -0,28)
<b>% patiënten dat HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% bereikte</b>	43	39	43	50 <sup>§§</sup>	57 <sup>§§</sup>
<b>Lichaamsgewicht</b>					
<i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Vershil t.o.v. metformine XR (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI) †		-0,9 <sup>§§</sup> (-1,6, -0,2)	-1,8 <sup>§</sup> (-2,6, -1,1)	-1,4‡ (-2,1, -0,6)	-2,1‡ (-2,9, -1,4)

---

\* *Intent-to-treat* populatie

† Kleinste-kwadraten-gemiddelde gecorrigeerd voor covariaten, waaronder *baselinewaarde* en stratificatiefactor

‡ Gecorrigeerde  $p = 0,001$

§ Gecorrigeerde  $p < 0,01$

§§ Gecorrigeerde  $p < 0,05$

### Bijzondere populaties

In drie studies die bij bijzondere populaties zijn uitgevoerd (oudere patiënten, patiënten met een eGFR van 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tot < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en patiënten met (een groot risico op) een cardiovasculaire aandoening), werd canagliflozine toegevoegd aan de huidige stabiele diabetesbehandelingen van de patiënten (dieet, monotherapie of combinatietherapie).

#### *Ouderen*

In totaal namen 714 patiënten met een leeftijd van  $\geq 55$  jaar tot  $\leq 80$  jaar (227 patiënten in de leeftijd van 65 jaar tot < 75 jaar en 46 patiënten in de leeftijd van 75 jaar tot  $\leq 80$  jaar) met inadequate bloedglucoseregulatie op hun huidige diabetesbehandeling (bloedglucoseverlagende geneesmiddelen en/of dieet en lichaamsbeweging) deel aan een dubbelblinde placebogecontroleerde studie die 26 weken duurde. Er werden in vergelijking met placebo statistisch significante ( $p < 0,001$ ) veranderingen waargenomen ten opzichte van de *baseline* HbA<sub>1c</sub> van -0,57% en -0,70% voor respectievelijk 100 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.8).

#### *Patiënten met eGFR van 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tot < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

In een *gepoolde* analyse van patiënten ( $N = 721$ ) met een *baseline*-eGFR van 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tot < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> liet canagliflozine een klinisch betekenisvolle afname in HbA<sub>1c</sub> zien vergeleken met placebo, met -0,47% voor canagliflozine 100 mg en -0,52% voor canagliflozine 300 mg. Patiënten met een *baseline*-eGFR van 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tot < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> die werden behandeld met canagliflozine 100 mg en 300 mg lieten vergeleken met placebo gemiddelde verbeteringen in percentuele verandering van lichaamsgewicht zien van respectievelijk -1,8% en -2,0%.

Het merendeel van de patiënten met een *baseline*-eGFR van 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tot < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> werd behandeld met insuline en/of een sulfonylureumderivaat (85% [614/721]). Overeenkomstig de verwachte toename van hypoglykemie wanneer een niet met hypoglykemie geassocieerd geneesmiddel wordt toegevoegd aan insuline en/of een sulfonylureumderivaat, werd er een toename van episodes/voorvallen van hypoglykemie gezien wanneer canagliflozine werd toegevoegd aan insuline en/of een sulfonylureumderivaat (zie rubriek 4.8).

### Nuchtere plasmagluucose

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

### Postprandiale glucose

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

## Lichaamsgewicht

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

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

## Bloeddruk

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

## Patiënten met baseline-HbA<sub>1c</sub> > 10% tot ≤ 12%

Een substudie bij patiënten met een *baseline*-HbA<sub>1c</sub> van > 10% tot ≤ 12% met canagliflozine als monotherapie resulteerde in verlagingen in HbA<sub>1c</sub> ten opzichte van *baseline* (niet gecorrigeerd voor placebo) van -2,13% en -2,56% voor respectievelijk canagliflozine 100 mg en 300 mg.

## Cardiovasculaire uitkomsten in het CANVAS-programma

Het effect van canagliflozine op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen met type 2-diabetes die aan een vastgestelde cardiovasculaire (CV) ziekte leden of risico op CVZ liepen (twee of meer CV-risicofactoren) werd beoordeeld in het CANVAS-programma (geïntegreerde analyse van de studies CANVAS en CANVAS-R). Deze studies waren multinationalaal, gerandomiseerd en dubbelblind, werden in meerdere centra en met parallelle groepen uitgevoerd en hadden vergelijkbare inclusie- en exclusiecriteria en patiëntenpopulaties. In het CANVAS-programma werd het risico op het doormaken van een belangrijk ongewenst cardiovasculair voorval (*Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE), gedefinieerd als het samengestelde eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-dodelijk myocardinfarct en niet-dodelijke beroerte, vergeleken tussen canagliflozine en placebo tegen een achtergrond van standaardbehandelingen voor diabetes en atherosclerotische cardiovasculaire ziekte.

In CANVAS werden de proefpersonen willekeurig toegewezen, in een verhouding van 1:1:1, aan canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg of overeenstemmende placebo. In CANVAS-R werden de proefpersonen willekeurig toegewezen, in een verhouding van 1:1, aan canagliflozine 100 mg of overeenstemmende placebo en was titratie tot 300 mg toegestaan (op basis van verdraagbaarheid en benodigde bloedglucoseregulatie) na week 13. Gelijktijdige behandelingen met antidiabetische en

anti-atherosclerotische middelen konden worden aangepast volgens de standaardzorg voor deze ziekten.

In totaal werden 10.134 patiënten behandeld (4.327 in CANVAS en 5.807 in CANVAS-R; in totaal 4.344 naar placebo en 5.790 naar canagliflozine gerandomiseerd) gedurende een blootstellingsduur van gemiddeld 149 weken (223 weken in CANVAS en 94 weken in CANVAS-R). De vitale status werd verkregen voor 99,6% van de proefpersonen in beide studies. De gemiddelde leeftijd bedroeg 63 jaar en 64% was man. Zesenzestig procent van de proefpersonen had een voorgeschiedenis van vastgestelde cardiovasculaire ziekte, van wie 56% met een voorgeschiedenis van coronaire ziekte, 19% met cerebrovasculaire ziekte en 21% met perifere vasculaire ziekte; 14% had een voorgeschiedenis van hartfalen.

De gemiddelde HbA<sub>1c</sub> op *baseline* was 8,2% en de gemiddelde duur van de diabetes was 13,5 jaar.

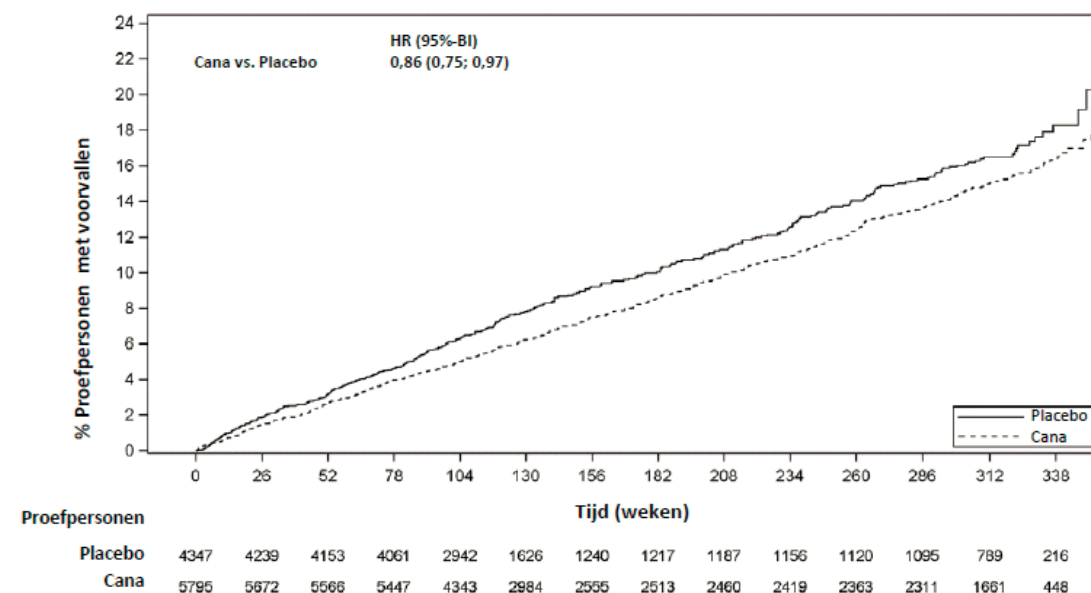
De nierfunctie op *baseline* was normaal of licht verzwakt bij 80% van de patiënten en matig verzwakt bij 20% van de patiënten (gemiddelde eGFR 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Op *baseline* werden patiënten behandeld met één of meer antidiabetica, waaronder metformine (77%), insuline (50%) en sulfonylureumderivaat (43%).

Het primaire eindpunt in het CANVAS-programma was de tijd tot het eerste optreden van een MACE. Secundaire eindpunten binnen een sequentiële voorwaardelijke hypothesetest waren algehele mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit.

Patiënten in de *gepoolde* canagliflozinegroepen (*gepoolde* analyse van canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg en canagliflozine opgetitreerd van 100 mg tot 300 mg) hadden een lager MACE-percentages in vergelijking met placebo: 2,69 ten opzichte van 3,15 patiënten per 100 patiëntjaren (HR van de *gepoolde* analyse: 0,86; 95%-BI (0,75; 0,97)).

Op basis van de Kaplan-Meier-curve voor het eerste optreden van MACE, hieronder weergegeven, werd de afname in MACE bij de canagliflozinegroep al in week 26 waargenomen en hield deze afname stand gedurende de rest van de studie (zie figuur 1).

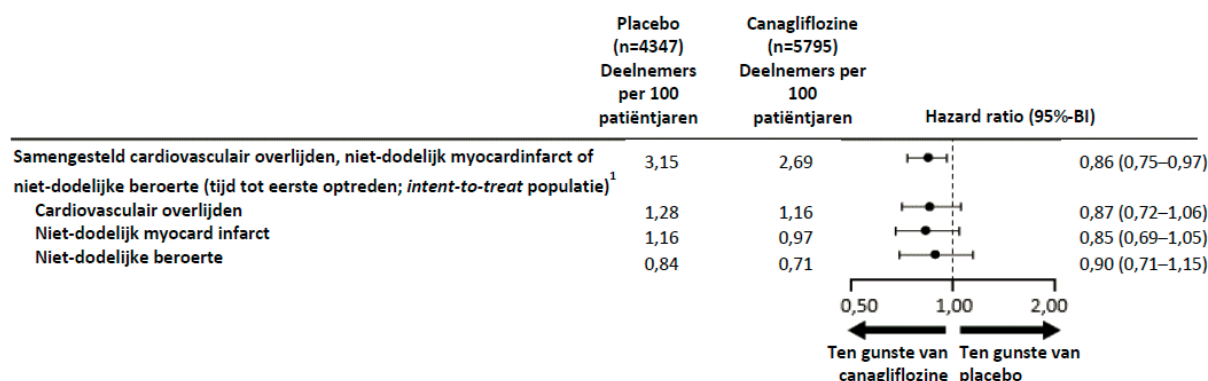
**Figuur 1: Tijd tot eerste optreden van MACE**



Er waren 2.011 patiënten met een eGFR van 30 tot < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. De MACE-bevindingen in deze subgroep kwamen overeen met de algehele bevindingen.

Elke MACE-component droeg positief bij aan het totale samengestelde eindpunt, zoals figuur 2 laat zien. De resultaten voor de 100 mg en 300 mg canagliflozinedoses kwamen overeen met de resultaten voor de gecombineerde dosisgroepen.

**Figuur 2: Behandel­effect voor het primaire samengestelde eindpunt en de componenten ervan**



<sup>1</sup> P-waarde voor superioriteit (2-zijdig) = 0,0158.

### Algehele mortaliteit

In de gecombineerde canagliflozinegroep bedroeg de HR voor algehele mortaliteit ten opzichte van placebo 0,87 (0,74; 1,01).

### Hartfalen waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk was

Canagliflozine verminderde het risico van hartfalen waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk was in vergelijking met placebo (HR: 0,67; 95%-BI (0,52; 0,87)).

### Renale eindpunten

In het CANVAS-programma bedroeg de HR voor tijd tot het eerste vastgestelde voorval van nefropathie (verdubbeling van serumcreatinine, behoefte aan renale substitutietherapie en overlijden door renale oorzaak) 0,53 (95%-BI: 0,33; 0,84) voor canagliflozine (0,15 voorvallen per 100 patiëntjaren) *versus* placebo (0,28 voorvallen per 100 patiëntjaren). Daarnaast verminderde canagliflozine de progressie van albuminurie met 25,8% *versus* placebo met 29,2% (HR: 0,73; 95%-BI: 0,67; 0,79) bij patiënten met normo- of micro-albuminurie op *baseline*.

100 mg canagliflozine is ook onderzocht bij volwassenen met type 2-diabetes en diabetische nierschade met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 30 tot < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en albuminurie (> 33,9 tot 565,6 mg/mmol creatinine). Er is geen informatie over deze patiëntenpopulatie beschikbaar voor de vaste dosiscombinatie van canagliflozine/metformine.

### Metformine

De prospectieve gerandomiseerde (UKPDS-) studie heeft het voordeel op lange termijn vastgelegd voor intensieve bloedglucoseregulatie bij type 2-diabetes. De analyse van de resultaten voor patiënten met overgewicht die behandeld werden met metformine nadat een dieet alleen mislukte, toonde het volgende aan:

- een significante daling van het absolute risico van diabetes-gerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) *versus* alleen een dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren),  $p = 0,0023$ , en *versus* de gecombineerde sulfonylureumderivaat- en insulinenomotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren),  $p = 0,0034$
- een significante daling van het absolute risico van diabetes-gerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen een dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren,  $p = 0,017$

- een significante daling van het absolute risico van algemene mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren *versus* alleen een dieet 20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren, ( $p = 0,011$ ), en *versus* de gecombineerde sulfonyleureumderivaat- en insulिनemotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren ( $p = 0,021$ )
- een significante daling van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen een dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren ( $p = 0,01$ ).

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vokanamet in alle subgroepen van pediatrische patiënten met type 2-diabetes (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Vokanamet

Bio-equivalentiestudies bij gezonde personen toonden aan dat Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg en 150 mg/1.000 mg combinatietabletten bio-equivalent zijn aan de gelijktijdige toediening van overeenstemmende doses van canagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten.

Toediening van Vokanamet 150 mg/1.000 mg met voedsel leidde niet tot wijziging van totale blootstelling aan canagliflozine. Er was geen verandering in de AUC van metformine; de gemiddelde piekplasmaconcentratie van metformine was echter met 16% gedaald bij toediening met voedsel. Een vertraagde tijd tot piekplasmaconcentratie werd voor beide componenten waargenomen (2 uur voor canagliflozine en 1 uur voor metformine) bij toediening met voedsel. Deze veranderingen zijn waarschijnlijk niet klinisch relevant. Aangezien wordt aanbevolen om metformine bij een maaltijd toe te dienen om de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen te verminderen, wordt aanbevolen Vokanamet in te nemen bij een maaltijd om de gastro-intestinale onverdraagbaarheid geassocieerd met metformine te verminderen.

### Canagliflozine

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

### Absorptie

De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid van canagliflozine is ongeveer 65%. Gelijktijdige inname van canagliflozine met een maaltijd met veel vet had geen effect op de farmacokinetiek van canagliflozine; derhalve mag canagliflozine met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

### Distributie

Het gemiddelde *steady-state* distributievolume ( $V_d$ ) van canagliflozine na een eenmalige intraveneuze infusie bij gezonde personen was 83,5 liter. Dit geeft aan dat er een uitgebreide weefseldistributie is. Canagliflozine wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (99%), voornamelijk aan albumine. De eiwitbinding is onafhankelijk van de plasmaconcentraties van canagliflozine. De

plasma-eiwitbinding wordt niet in relevante mate veranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie.

### Biotransformatie

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

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

### Eliminatie

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

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

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

### Bijzondere populaties

#### *Nierinsufficiëntie*

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

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

Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd door hemodialyse.

#### *Leverinsufficiëntie*

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

Deze verschillen worden niet als klinisch relevant beschouwd.



### *Ouderen (≥ 65 jaar oud)*

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

### *Pediatrische patiënten*

In een pediatriese fase I-studie werden de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van canagliflozine bij kinderen en adolescenten ≥ 10 tot < 18 jaar met type 2-diabetes mellitus onderzocht. De waargenomen farmacokinetische en farmacodynamische responsen kwamen overeen met die gevonden bij volwassen patiënten.

### *Andere bijzondere populaties*

#### Farmacogenetica

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

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

### Metformine

#### Absorptie

Na een orale dosis van een tablet metforminehydrochloride wordt de  $C_{max}$  in ongeveer 2,5 uur ( $T_{max}$ ) bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van een tablet van 500 mg of 850 mg metforminehydrochloride is bij gezonde personen ongeveer 50-60%. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie die in feces werd teruggevonden 20-30%.

Na orale toediening is de absorptie van metformine verzadigbaar en onvolledig. Er wordt aangenomen dat de farmacokinetiek van metformineabsorptie niet-lineair is.

Bij de aanbevolen doses en doseringsschema's van metformine worden *steady-state* plasmaconcentraties binnen 24-48 uur bereikt. Deze concentraties zijn doorgaans lager dan 1 µg/ml. In gecontroleerde klinische studies werd de  $C_{max}$  van metformine niet hoger dan 5 µg/ml, zelfs bij maximale doses.

Voedsel verlaagt de mate van absorptie van metformine en vertraagt de absorptie enigszins. Na orale toediening van een tablet van 850 mg was de piekplasmaconcentratie met 40% verlaagd, de AUC met 25% afgenomen en de tijd tot piekplasmaconcentratie met 35 minuten verlengd. Het is niet bekend wat de klinische relevantie van deze bevindingen is.

#### Distributie

Binding aan plasma-eiwit is verwaarloosbaar. Metformine wordt in erythrocyten gedistribueerd. De piekconcentratie in het bloed is lager dan die in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De rode bloedcellen vertegenwoordigen hoogstwaarschijnlijk een secundair distributiecompartiment. Het gemiddelde  $V_d$  varieerde van 63–276 liter.

#### Biotransformatie

Metformine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Er zijn bij mensen geen metabolieten geïdentificeerd.

## Eliminatie

De renale klaring van metforminehydrochloride is  $> 400$  ml/min, wat erop wijst dat metformine via glomerulaire filtratie en tubulaire secretie wordt geëlimineerd. Na een orale dosis bedraagt de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur.

In geval van een nierfunctiestoornis is de renale klaring evenredig verlaagd met de creatinineklaring. Daardoor is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van metformine.

## Pediatrische patiënten

Studie met een eenmalige dosis: na eenmalige doses van 500 mg metforminehydrochloride vertoonden pediatrische patiënten een farmacokinetisch profiel dat vergelijkbaar is met het profiel dat is waargenomen bij gezonde volwassenen.

Studie met meerdere doses: de gegevens zijn beperkt tot één studie. Na herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatrische patiënten waren de piek- $C_{max}$  en de  $AUC_{0-t}$  verminderd met respectievelijk ongeveer 33% en 40% ten opzichte van volwassen diabetici die herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags kregen gedurende 14 dagen. Aangezien de dosis individueel wordt getitreerd op basis van bloedglucoseregulatie, is de klinische relevantie ervan beperkt.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Canagliflozine

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

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

In een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten werden vertragingen gezien in de ossificatie van de metatarsalia bij systemische blootstellingsniveaus die 73 maal en 19 maal hoger waren dan de klinische blootstelling bij de doses van 100 mg en 300 mg. Het is onbekend of vertragingen van de ossificatie kunnen worden toegeschreven aan de bij volwassen ratten waargenomen effecten van canagliflozine op de calciumhomeostase.

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

Een onderzoek met juveniele ratten die postnataal van dag 1 t/m dag 90 canagliflozine toegediend kregen, vertoonde geen verhoogde gevoeligheid in vergelijking met de effecten waargenomen bij volwassen ratten. Er werd echter dilatatie van het nierbekken waargenomen, met een *No Observed Effect Level* (NOEL) bij blootstellingen van 2,4 maal en 0,6 maal de klinische blootstellingen aan respectievelijk doses van 100 mg en 300 mg. Dit effect was niet volledig reversibel binnen de herstelperiode van ongeveer één maand. Hoogstwaarschijnlijk kunnen de persisterende bevindingen in de nieren van juveniele ratten worden toegeschreven aan een verminderd vermogen van de zich ontwikkelende rattennier om de door canagliflozine verhoogde volumes urine te verwerken, aangezien functionele ontwikkeling van de rattennier nog doorgaat tot de leeftijd van 6 weken.

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

### Metformine

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en vruchtbaarheid.

*Environmental Risk Assessment* (ERA – Milieu- en effectbeoordeling): een effect op het milieu wordt niet verwacht van het klinische gebruik van een van beide werkzame stoffen, canagliflozine of metformine, in Vokanamet.

### Canagliflozine/metformine

In een studie over ontwikkeling van embryo/foetus bij ratten veroorzaakte metformine alleen (300 mg/kg/dag) afwezigheid van/onvolledige ossificatie, terwijl canagliflozine alleen (60 mg/kg/dag) geen effect had. Wanneer canagliflozine/metformine werd toegediend bij 60/300 mg/kg/dag (blootstellingsniveaus 11 en 13 maal de klinische blootstelling voor respectievelijk canagliflozine en metformine bij doses van 300/2.000 mg), waren de effecten meer uitgesproken dan bij metformine alleen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Hypromellose  
Croscarmelloseatrium  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

#### *Vokanamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten*

Macrogol (3350)  
Poly(vinylalcohol)

Talk  
Titaniumdioxide (E171)  
IJzeroxide rood (E172)  
IJzeroxide zwart (E172)

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten

Macrogol (3350)  
Poly(vinylalcohol)  
Talk  
Titaniumdioxide (E171)  
IJzeroxide rood (E172)  
IJzeroxide geel (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Macrogol (3350)  
Poly(vinylalcohol)  
Talk  
Titaniumdioxide (E171)  
IJzeroxide geel (E172)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten

Macrogol (3350)  
Poly(vinylalcohol)  
Talk  
Titaniumdioxide (E171)  
IJzeroxide rood (E172)  
IJzeroxide zwart (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fles van HDPE met kindveilige sluiting, inductieafsluiting en droogmiddel.  
De flessen bevatten 20 of 60 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten:  
1 x 20 filmomhulde tabletten  
1 x 60 filmomhulde tabletten  
Multiverpakking met 180 (3 x 60) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

### Vokanamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten

EU/1/14/918/001 (20 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/002 (60 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/003 (180 filmomhulde tabletten)

### Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten

EU/1/14/918/004 (20 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/005 (60 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/006 (180 filmomhulde tabletten)

### Vokanamet 150 mg/850 mg filmomhulde tabletten

EU/1/14/918/007 (20 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/008 (60 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/009 (180 filmomhulde tabletten)

### Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten

EU/1/14/918/010 (20 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/011 (60 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/012 (180 filmomhulde tabletten)

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunningverlening: 23 april 2014  
Datum van laatste verlenging: 18 december 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## **BIJLAGE II**

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

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG, en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

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

Een RMP-update wordt ingediend:

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

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten  
canagliflozine/metforminehydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine, en 1.000 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine, en 1.000 mg metforminehydrochloride.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet  
20 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

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

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

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

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

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 filmomhulde tabletten)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg – 20 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg – 60 filmomhulde tabletten)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 filmomhulde tabletten)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg – 20 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg – 60 filmomhulde tabletten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

vokanamet 50 mg/850 mg  
vokanamet 50 mg/1.000 mg  
vokanamet 150 mg/850 mg  
vokanamet 150 mg/1.000 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****FLESETIKET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten  
canagliflozine/metforminehydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine, en 1.000 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine, en 1.000 mg metforminehydrochloride.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet  
20 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

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

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

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

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

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 filmomhulde tabletten)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 filmomhulde tabletten)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg – 20 filmomhulde tabletten)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg – 60 filmomhulde tabletten)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 filmomhulde tabletten)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 filmomhulde tabletten)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg – 20 filmomhulde tabletten)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg – 60 filmomhulde tabletten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS VOOR MULTIVERPAKKING MET 3 VERPAKKINGEN (INCLUSIEF BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten  
canagliflozine/metforminehydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine, en 1.000 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine, en 1.000 mg metforminehydrochloride.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet.

Multiverpakking: 180 (3 verpakkingen van 60) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

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

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

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

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

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg – 180 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg – 180 filmomhulde tabletten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

vokanamet 50 mg/850 mg  
vokanamet 50 mg/1.000 mg  
vokanamet 150 mg/850 mg  
vokanamet 150 mg/1.000 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.



**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN BUITENVERPAKKING VOOR 1 ONDERDEEL VAN MULTIVERPAKKING  
(ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten  
canagliflozine/metforminehydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine, en 1.000 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine, en 1.000 mg metforminehydrochloride.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet.

60 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking met 3 flessen, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

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

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

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

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

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg – 180 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg – 180 filmomhulde tabletten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

vokanamet 50 mg/850 mg  
vokanamet 50 mg/1.000 mg  
vokanamet 150 mg/850 mg  
vokanamet 150 mg/1.000 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLESETIKET ONDERDEEL VAN MULTIVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmomhulde tabletten  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten  
canagliflozine/metforminehydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine, en 1.000 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine, en 850 mg metforminehydrochloride.

Elke tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine, en 1.000 mg metforminehydrochloride.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet.

60 filmomhulde tabletten.

Onderdeel van een multiverpakking met 3 flessen, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

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

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

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

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

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg – 180 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 filmomhulde tabletten)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg – 180 filmomhulde tabletten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Vokanamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten**  
**Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten**  
**Vokanamet 150 mg/850 mg filmomhulde tabletten**  
**Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten**

canagliflozine/metforminehydrochloride

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

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

### **Inhoud van deze bijsluiter**

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

### **1. Wat is Vokanamet en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Vokanamet bevat twee verschillende werkzame stoffen, canagliflozine en metformine. Dit zijn twee geneesmiddelen die op verschillende manieren samenwerken om de hoeveelheid glucose (suiker) in het bloed te verlagen en hartziekten kunnen helpen voorkomen bij volwassenen met type 2-diabetes.

Dit geneesmiddel kan op zichzelf worden gebruikt of samen met andere geneesmiddelen die u misschien al gebruikt om uw type 2-diabetes te behandelen (zoals insuline, een DPP-4-remmer [zoals sitagliptine, saxagliptine of linagliptine], een sulfonylureumderivaat [zoals glibenclamide of gliclazide] of pioglitazon). Die middelen verlagen de hoeveelheid suiker in uw bloed. Het kan zijn dat u al één of meer van deze middelen gebruikt voor de behandeling van uw type 2-diabetes. Vokanamet wordt gebruikt wanneer uw bloedsuiker niet voldoende onder controle kan worden gehouden door metformine alleen of samen met andere diabetesgeneesmiddelen. Als u reeds zowel canagliflozine als metformine als losse tabletten gebruikt, kan Vokanamet deze vervangen in één tablet.

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

### **Wat is type 2-diabetes?**

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

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

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

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

- U heeft leverproblemen.
- U heeft een sterk verminderde nierfunctie.
- U heeft ongereguleerde diabetes met bijvoorbeeld ernstige hyperglykemie (hoge bloedglucose), misselijkheid, braken, diarree, snel gewichtsverlies, lactaatacidose (zie ‘Risico op lactaatacidose’ hieronder) of ketoacidose. Ketoacidose is een toestand waarbij zogenaamde ketonlichamen zich in het bloed opstapelen, wat een diabetisch precoma tot gevolg kan hebben. De symptomen omvatten maagpijn, snelle en diepe ademhaling, slaperigheid of een ongewone fruitige geur van de adem.
- U heeft een ernstige infectie.
- U heeft veel water uit uw lichaam verloren (uitdroging), bijvoorbeeld door langdurige of ernstige diarree, of wanneer u een aantal keren achter elkaar heeft gebraakt.
- U heeft een diabetisch precoma.
- U heeft onlangs een hartaanval gehad of heeft ernstige problemen met de bloedsomloop, zoals ‘shock’ of ademhalingsproblemen.
- U drinkt overmatig alcohol (ofwel elke dag ofwel af en toe).
- U heeft hartfalen of heeft dit recent gehad.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

#### **Risico op lactaatacidose**

Vokanamet kan de zeer zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking lactaatacidose veroorzaken, met name als uw nieren niet goed werken. Het risico op ontwikkeling van lactaatacidose is tevens verhoogd bij ongereguleerde diabetes, ernstige infecties, langdurig vasten of alcoholgebruik, uitdroging (zie verdere informatie hieronder), leverproblemen en medische aandoeningen waarbij een deel van het lichaam onvoldoende zuurstof heeft (zoals acute ernstige hartziekten).

Als één van de bovenstaande condities op u van toepassing is, dient u contact op te nemen met uw arts voor verder advies.

**Stop tijdelijk met inname van Vokanamet bij een conditie die kan samenhangen met uitdroging** (aanzienlijk verlies van lichaamsvloeistoffen), zoals ernstig braken, diarree, koorts, blootstelling aan hitte of als u minder vocht dan normaal drinkt. Neem contact op met uw arts voor verder advies.

**Stop met inname van Vokanamet en overleg onmiddellijk met uw arts of ga naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u last krijgt van één of meer symptomen van lactaatacidose,** aangezien deze toestand kan leiden tot coma.

Symptomen van lactaatacidose omvatten:

- overgeven
- buikpijn
- spierkrampen
- een algemeen gevoel van malaise met ernstige vermoeidheid
- moeite met ademhaling
- verminderde lichaamstemperatuur en hartslag

Lactaatacidose is een medische noodtoestand en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

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

- om te bespreken wat u kunt doen om uitdroging te voorkomen (zie rubriek 4 voor tekenen van uitdroging)
- als u type 1-diabetes heeft, omdat Vokanamet niet mag worden gebruikt om deze aandoening te behandelen.
- als u snel gewicht verliest, zich misselijk voelt of moet overgeven, maagpijn heeft, extreme dorst heeft, snel en diep gaat ademhalen, verward bent, ongewoon slaperig of moe bent, als uw adem zoetig ruikt, als u een zoete smaak of een metaalsmaak in uw mond heeft of als uw urine of zweet anders gaat ruiken, overleg dan onmiddellijk met een arts of ga naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Deze symptomen zouden een teken kunnen zijn van ‘diabetische ketoacidose’ – een zeldzaam, maar ernstig, soms levensbedreigend probleem dat iemand met



diabetes kan krijgen omdat er verhoogde hoeveelheden ‘ketonlichamen’ in de urine of in het bloed zitten, wat kan worden gezien in laboratoriumtesten. Het risico op het krijgen van diabetische ketoacidose kan verhoogd zijn bij langdurig vasten, overmatig gebruik van alcohol, uitdroging, plotselinge dalingen in uw dosis insuline, of als u door een grote operatie of een ernstige ziekte meer insuline nodig heeft.

- als u ooit een ernstige hartaandoening heeft gehad of als u een beroerte heeft gehad
- als u geneesmiddelen gebruikt om uw bloeddruk te verlagen (antihypertensiva) of als u ooit een lage bloeddruk heeft gehad (hypotensie). Meer informatie vindt u hieronder bij ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’
- als u een amputatie van de onderste ledematen heeft gehad.
- Het is belangrijk om regelmatig uw voeten te controleren en u te houden aan elk ander advies over voetverzorging en voldoende hydratatie dat u van uw zorgverlener hebt gekregen. U moet uw arts meteen inlichten als u wonden of een verkleuring opmerkt, of als uw voeten gevoelig of pijnlijk worden. Sommige studies wijzen erop dat de inname van canagliflozine mogelijk bijgedragen kan hebben tot het risico op de amputatie van onderste ledematen (hoofdzakelijk teen- en middenvoetamputaties).
- Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een combinatie van de symptomen pijn, gevoeligheid, roodheid, of zwelling van de geslachtsorganen of het gebied tussen de geslachtsdelen en de anus, met koorts of een algeheel gevoel van onwelzijn. Deze symptomen kunnen wijzen op een zeldzame maar ernstige of zelfs levensbedreigende infectie, genaamd necrotiserende fasciitis van het perineum of fournier-gangreen, dat het weefsel onder de huid beschadigt. Fournier-gangreen dient onmiddellijk te worden behandeld.
- als u tekenen vertoont van een schimmelinfectie aan de geslachtsdelen zoals irritatie, jeuk, ongewone afscheiding of geur
- als u een ernstige nier- of urineweginfectie heeft die gepaard gaat met koorts. Uw arts kan u vragen om Vokanamet niet meer in te nemen tot u bent hersteld.

### **Nierfunctie**

Uw nieren zullen worden gecontroleerd voordat u Vokanamet gaat gebruiken en ook tijdens behandeling met dit geneesmiddel. Dit gebeurt met een bloedtest. Tijdens behandeling met Vokanamet zal uw arts uw nierfunctie ten minste éénmaal per jaar controleren of vaker als u oudere bent en/of als u een verslechterde nierfunctie heeft.

### **Operaties**

Als u een grote operatie moet ondergaan, moet u stoppen met inname van Vokanamet tijdens en gedurende een periode na de ingreep. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Vokanamet moet hervatten.

Uw arts zal beslissen of u een andere behandeling nodig heeft om uw suikergehalte in het bloed onder controle te brengen terwijl u de inname van Vokanamet heeft stopgezet. Het is belangrijk dat u de instructies van uw arts nauwgezet opvolgt.

### **Glucose in de urine**

Door de manier waarop canagliflozine werkt, zal uw urine positief testen op suiker (glucose) zolang u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Vokanamet wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over deze patiënten.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Als het noodzakelijk is dat u een joodhoudend contrastmiddel in het bloed krijgt ingespoten, bijvoorbeeld voor een röntgenfoto of een scan, moet u voor of op het moment van de injectie stoppen met Vokanamet. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Vokanamet moet hervatten.

Gebruikt u naast Vokanamet nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geneesmiddel kan namelijk invloed hebben op de werking van bepaalde andere geneesmiddelen. Andersom kunnen bepaalde andere geneesmiddelen ook invloed hebben op de werking van dit geneesmiddel. U heeft mogelijk vaker bloedglucose- en nierfunctietesten nodig, of uw arts moet mogelijk uw Vokanamet dosis aanpassen. Het is met name belangrijk om het volgende te melden:

- insuline of een sulfonylureumderivaat (zoals glimepiride of glipizide) voor diabetes – misschien wil uw arts de dosis verlagen om te voorkomen dat uw bloedsuikerwaarde te laag wordt (hypoglykemie)
- geneesmiddelen die de urineaanmaak verhogen (diuretica)
- sint-janskruid (een kruidenmiddel om depressie te behandelen)
- carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital (geneesmiddelen gebruikt voor de controle van epileptische aanvallen)
- lithium (een geneesmiddel gebruikt voor behandeling van bipolaire stoornis)
- efavirenz of ritonavir (geneesmiddelen gebruikt voor behandeling van een HIV-infectie)
- rifampicine (een antibioticum gebruikt voor behandeling van tuberculose)
- colestyramine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de hoeveelheid cholesterol in uw bloed te verlagen). Zie rubriek 3, ‘Hoe gebruikt u dit middel?’.
- digoxine of digitoxine (geneesmiddelen gebruikt voor bepaalde hartproblemen). Het kan nodig zijn om de hoeveelheid digoxine of digitoxine in uw bloed te controleren als het tegelijk wordt ingenomen met Vokanamet.
- dabigatran (een bloedverdunner, die het risico op de vorming van bloedklonters verkleint)
- geneesmiddelen die alcohol bevatten. Zie rubriek ‘Waarop moet u letten met alcohol?’.
- cimetidine (geneesmiddel dat wordt gebruikt om maagproblemen te behandelen)
- corticosteroiden (worden gebruikt om diverse aandoeningen te behandelen, zoals ernstige ontsteking van de huid of bij astma) die via de mond, met een injectie of inhalatie worden gegeven
- bèta-2-agonisten (zoals salbutamol of terbutaline) die worden gebruikt om astma te behandelen.
- geneesmiddelen om pijn en ontsteking te behandelen (NSAID en COX-2 remmers, zoals ibuprofen en celecoxib)
- bepaalde geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen (ACE-remmers en angiotensine-II-receptor antagonist)

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

Vermijd overmatige inname van alcohol als u Vokanamet gebruikt, aangezien dit het risico op lactatacidose kan verhogen (zie rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt of verder blijft gebruiken.

Canagliflozine, een van de stoffen in Vokanamet, mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Bespreek met uw arts hoe u het best uw bloedsuiker onder controle kunt houden zonder Vokanamet zodra u weet dat u zwanger bent.

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

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

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

### **Vokanamet bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

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

#### **Hoeveel moet u innemen?**

- De dosering van Vokanamet is één tablet tweemaal per dag.
- De sterkte van Vokanamet die u zult innemen, varieert al naargelang uw aandoening en de hoeveelheid canagliflozine en metformine die nodig is om uw suikergehalte in het bloed onder controle te houden.
- Uw arts zal de sterkte voorschrijven die voor u aangewezen is.

#### **Hoe moet u dit middel innemen?**

- Slik de tablet in zijn geheel door met water.
- Het is het beste om uw tablet bij een maaltijd in te nemen. Dan is de kans kleiner dat u last krijgt van uw maag.
- Probeer de tabletten elke dag op dezelfde tijd in te nemen. Dat maakt het makkelijker eraan te denken ze in te nemen.
- Als uw arts dit geneesmiddel heeft voorgeschreven samen met een geneesmiddel om cholesterol te verlagen zoals colestyramine, moet u dit geneesmiddel innemen minstens 1 uur vóór of 4 tot 6 uur na het cholesterolverlagende geneesmiddel.

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

#### **Dieet en lichaamsbeweging**

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

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Omdat Vokanamet metformine bevat, kunt u lactaatacidose krijgen als u meer van dit geneesmiddel heeft ingenomen dan u zou moeten. Als u lactaatacidose krijgt, kan het zijn dat u onmiddellijk in het ziekenhuis moet worden behandeld omdat lactaatacidose tot coma kan leiden. Symptomen van lactaatacidose zijn onder meer: overgeven, buikpijn, spierkrampen, een algemeen gevoel van malaise met ernstige vermoeidheid, of moeite met de ademhaling. Andere symptomen zijn een verminderde lichaamstemperatuur en hartslag. Stop onmiddellijk met het innemen van dit geneesmiddel en neem direct contact op met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis (zie rubriek 2). Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

- Als u bent vergeten een tablet in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt. Maar als het tijd is voor de volgende tablet, sla dan de gemiste tablet over.

- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

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

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

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

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

**Stop met het innemen van Vokanamet en overleg onmiddellijk met een arts of ga naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:**

##### **Ernstige allergische reactie (zelden, kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers)**

Mogelijke tekenen van een ernstige allergische reactie kunnen onder andere zijn:

- zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong of keel, die kan leiden tot problemen met ademen of slikken.

##### **Lactaatacidose (zeer zelden, kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)**

Vokanamet kan de zeer zeldzame, maar ernstige bijwerking lactaatacidose veroorzaken (zie rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’). Als dit gebeurt, moet u **direct stoppen met het gebruik van Vokanamet en onmiddellijk overleggen met een arts of naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis gaan**, aangezien lactaatacidose tot coma kan leiden.

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

Dit zijn de tekenen van diabetische ketoacidose (zie ook rubriek 2):

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

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

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

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

Mogelijke symptomen van uitdroging zijn:

- licht in het hoofd of duizelig voelen
- flauwvallen of duizeligheid of flauwvallen bij het opstaan
- een zeer droge of plakkerige mond, erge dorst hebben
- zich zeer zwak of vermoeid voelen
- weinig of niet plassen
- snelle hartslag.

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

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

- lage bloedsuikerwaarden (hypoglykemie) - als u dit geneesmiddel inneemt in combinatie met insuline of een sulfonylureumderivaat (zoals glimepiride of glipizide).

Mogelijke symptomen van een laag bloedsuikergehalte zijn:

- wazig zicht
- tintelende lippen
- trillen, zweten, bleek zien
- een stemmingsverandering of een angstig of verward gevoel.

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

**Urineweginfecties (vaak, kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)**

- Dit zijn tekenen van een ernstige infectie van de urineweg, bijv.:
  - koorts en/of koude rillingen
  - branderig gevoel tijdens het plassen
  - pijn in de rug of zij.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u bloed in uw urine ziet. Dit komt echter niet vaak voor.

**Andere bijwerkingen wanneer alleen canagliflozine wordt ingenomen:**

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

- vaginale schimmelinfectie.

**Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)**

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

**Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)**

- huiduitslag of een rode huid - deze kan jeuken en er kunnen bultjes, vochtafscheiding en blaren bij optreden
- galbulten
- bloedtesten kunnen veranderingen aantonen die gerelateerd zijn aan de nierfunctie (verhoogd creatinine of ureum) of verhoging in kalium
- bloedtesten kunnen verhogingen van het fosfaatgehalte in uw bloed aantonen
- botbreuk
- nierfalen (voornamelijk als gevolg van te veel vochtverlies uit uw lichaam)
- amputaties van onderste ledematen (hoofdzakelijk van de teen), vooral als u een hoog risico op een hartziekte hebt
- moeite met het terugschuiven van de voorhuid over de eikel van de penis (phimosis)
- huidreacties na blootstelling aan zonlicht.

**Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**

- Necrotiserende fasciitis van het perineum of fournier-gangreen, een ernstige infectie van weke delen van de geslachtsorganen of het gebied tussen de geslachtsdelen en de anus.

### **Bijwerkingen wanneer alleen metformine wordt ingenomen en die niet werden beschreven voor canagliflozine:**

- zeer vaak: ziek voelen (misselijkheid), ziek zijn (braken), diarree, buikpijn, en verlies van eetlust
- vaak: een metaalsmaak (smaakstoornis), verlaagd gehalte vitamine B<sub>12</sub> (kan bloedarmoede [anemie], een laag aantal rode bloedcellen veroorzaken)
- zeer zelden: stoornissen in leverfunctietest, hepatitis (een probleem met uw lever), en jeuk.

### **Het melden van bijwerkingen**

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

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren beneden 30°C.

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

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

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stoffen in dit middel zijn canagliflozine en metforminehydrochloride.
  - Elke 50 mg/850 mg tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.
  - Elke 50 mg/1.000 mg tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 50 mg canagliflozine en 1.000 mg metforminehydrochloride.
  - Elke 150 mg/850 mg tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine en 850 mg metforminehydrochloride.
  - Elke 150 mg/1.000 mg tablet bevat canagliflozinehemihydraat, overeenkomend met 150 mg canagliflozine en 1.000 mg metforminehydrochloride.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: microkristallijne cellulose, hypromellose, croscarmelloseatrium, en magnesiumstearaat.
  - Filmomhulling:
    - 50 mg/850 mg tabletten: macrogol 3350, poly(vinylalcohol), talk, titaniumdioxide (E171), ijzeroxide rood (E172) en ijzeroxide zwart (E172).
    - 50 mg/1.000 mg tabletten: macrogol 3350, poly(vinylalcohol), talk, titaniumdioxide (E171), ijzeroxide geel (E172) en ijzeroxide rood (E172).
    - 150 mg/850 mg tabletten: macrogol 3350, poly(vinylalcohol), talk, titaniumdioxide (E171) en ijzeroxide geel (E172).

- 150 mg/1.000 mg tabletten: macrogol 3350, poly(vinylalcohol), talk, titaniumdioxide (E171), ijzeroxide rood (E172) en ijzeroxide zwart (E172).

### **Hoe ziet Vokanamet eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

- Vokanamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn roze, capsulevormig, 20 mm lang, en met aan de ene zijde 'CM' gegraveerd en aan de andere zijde '358'.
- Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn beige, capsulevormig, 21 mm lang, en met aan de ene zijde 'CM' gegraveerd en aan de andere zijde '551'.
- Vokanamet 150 mg/850 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn lichtgeel, capsulevormig, 21 mm lang, en met aan de ene zijde 'CM' gegraveerd en aan de andere zijde '418'.
- Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn purper, capsulevormig, 22 mm lang, en met aan de ene zijde 'CM' gegraveerd en aan de andere zijde '611'.

Vokanamet is verkrijgbaar in flessen van HDPE met een kindveilige sluiting. De verpakkingsgrootten zijn dozen van 20 en 60 tabletten en dozen met een multiverpakking van 180 tabletten (3 flessen die elk 60 tabletten bevatten).

Het kan zijn dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545  
medical@menarini.be

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”  
ЕООД  
тел.: +359 2 454 0950  
bcsofia@berlin-chemie.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545  
medical@menarini.be

#### **Česká republika**

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika  
s.r.o.  
Tel: +420 267 199 333  
office@berlin-chemie.cz

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### **Danmark**

Berlin-Chemie AG  
Tlf: +45 78 71 31 21

#### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6333

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955-955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13  
info@menarini.gr

**España**

Laboratorios Menarini, S.A.  
Tel: +34 93 462 88 00  
info@menarini.es

**France**

MENARINI France  
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20  
im@menarini.fr

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd  
Tel: +353 1 284 6744  
medinfo@menarini.ie

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Laboratori Guidotti S.p.A.  
Tel: +39 050 971011  
contatti@labguidotti.it

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13  
info@menarini.gr

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Nederland**

Menarini Benelux NV/SA  
Tel: +32 (0)2 721 4545  
medical@menarini.be

**Norge**

Berlin-Chemie AG  
Tlf: +45 78 71 31 21

**Österreich**

A. Menarini Pharma GmbH  
Tel: +43 1 879 95 85-0  
office@menarini.at

**Polska**

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 566 21 00  
biuro@berlin-chemie.com

**Portugal**

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.  
Tel: +351 210 935 500  
menporfarma@menarini.pt

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 544 30 730  
slovakia@berlin-chemie.com

**Suomi/Finland**

Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy  
Puh/Tel: +358 403 000 760  
fi@berlin-chemie.com

**Sverige**

Berlin-Chemie AG  
Tfn: +45 78 71 31 21

**United Kingdom (Northern Ireland)**

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.  
Tel: +44 (0)1628 856400  
menarini@medinformation.co.uk



**Deze bijsluiter is goedgekeurd in {maand JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

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