BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Vokanamet 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Vokanamet 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

En lyserød, kapselformet tablet, 20 mm lang, filmovertrukket og præget med “CM” på den ene side og “358” på den anden side.

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

En beige, kapselformet tablet, 21 mm lang, filmovertrukket og præget med “CM” på den ene side og “551” på den anden side.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

En lysegul, kapselformet tablet, 21 mm lang, filmovertrukket og præget med “CM” på den ene side og “418” på den anden side.

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

En lilla, kapselformet tablet, 22 mm lang, filmovertrukket og præget med “CM” på den ene side og “611” på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vokanamet er indiceret til voksne med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion:

- hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrollerede med den maksimale tolererede dosis metformin alene
- i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrollerede med metformin og disse lægemidler
- hos patienter, der allerede er i behandling med en kombination af canagliflozin og metformin som separate tabletter.

For studieresultater i relation til kombinering af behandlinger, indvirkning på glykæmisk kontrol og kardiovaskulære hændelser, samt de undersøgte populationer se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne med normal nyrefunktion (estimeret glomerulær filtreringshastighed [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m^2)

Doseringen af den glucosesænkende behandling med Vokanamet skal tilpasses den enkelte patient ud fra den aktuelle behandlingsplan, virkning og tolerabilitet under anvendelse af den anbefalede orale døgndosis på 100 mg eller 300 mg canagliflozin og uden at overskride den maksimale anbefalede orale døgndosis af metformin.

Til patienter med utilstrækkelig kontrol med den maksimale tolererede dosis metformin

Til patienter, der ikke er velkontrollerede med metformin, skal den anbefalede initialdosis af Vokanamet svare til 50 mg canagliflozin to gange dagligt sammen med den dosis metformin, som de får i forvejen, eller den nærmeste terapeutisk hensigtsmæssige dosis. Til patienter, der tolererer Vokanamet i en dosis med 50 mg canagliflozin, men som har behov for skærpet glykæmisk kontrol, kan dosen øges til Vokanamet med 150 mg canagliflozin to gange dagligt (se nedenfor og pkt. 4.4).

Til patienter ved skift fra separate tabletter med canagliflozin og metformin

Til patienter, der skifter fra separate tabletter med canagliflozin og metformin, skal Vokanamet initieres med den samme totale døgndosis af canagliflozin og metformin, som de får allerede, eller den nærmeste terapeutisk hensigtsmæssige dosis metformin.

Før patienten skifter til Vokanamet, bør det overvejes at titrere dosis af canagliflozin (som tillæg til den optimale dosis metformin).

Hos patienter, der tolererer Vokanamet med 50 mg, men som har behov for skærpet glykæmisk kontrol, bør det overvejes at øge dosis til Vokanamet med 150 mg canagliflozin.

Forsigtighed tilrådes ved dosisøgning af Vokanamet med 50 mg til 150 mg canagliflozin hos patienter ≥ 75 år, patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller andre patienter, hvor den initiale diurese induceret af canagliflozin udgør en risiko (se pkt. 4.4). Det anbefales, at patienter med tegn på volumendepletering, får denne tilstand korrigeret inden initiering af Vokanamet (se pkt. 4.4).

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

Særlige populationer

Ældre
Eftersom metformin delvist udskilles via nyrerne, og ældre patienter hyppigere har nedsat nyrefunktion, bør Vokanamet anvendes med forsigtighed, efterhånden som patienten bliver ældre. Regelmæssig kontrol af nyrefunktionen er nødvendig, da det er med til at forebygge laktatacidose associeret med metformin, især hos ældre patienter. Der bør tages højde for risikoen for volumendepletering associeret med canagliflozin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion
Vokanamet er kontraindiceret hos patienter med svær nyreinsufficiens (eGFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

eGFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige metformindosis skal helst fordeles på 2-3 doser.

Faktorer, som kan øge risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Vokanamet, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen (se tabel 1).

Tabel 1: Anbefalet dosisjustering

eGFR ml/min/1,73 m^2	Metformin	Canagliflozin
60-89	Den maksimale daglige dosis er 3.000 mg Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.	Maksimal total daglig dosis er 300 mg.
45-59	Den maksimale daglige dosis er 2.000 mg Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Behandling med canagliflozin bør ikke opstartes. Patienter, der tolererer canagliflozin, kan fortsætte behandlingen ved en maksimal total daglig dosis på 100 mg.
30-44	Den maksimale daglige dosis er 1.000 mg. Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Canagliflozin bør ikke anvendes.
< 30	Metformin er kontraindiceret.	Canagliflozin er ikke blevet undersøgt ved svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion
Vokanamet er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion på grund af det aktive stof metformin (se pkt. 4.3 og 5.2). Der er ingen klinisk erfaring med Vokanamet til patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

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

Administration

Til oral anvendelse
Vokanamet skal tages oralt to gange dagligt i forbindelse med et måltid for at reducere metformin-relaterede bivirkninger fra mave-tarm-kanalen. Tabletterne skal synkes hele.

Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart patienten kommer i tanke om den, medmindre det er tid til næste dosis. I så fald skal patienten springe den glemte dosis over og tage næste dosis til planlagt tid.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose)
- Praecoma diabeticum
- Svær nyreinsufficiens (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) (se pkt. 4.2 og 4.4)
- Akutte lidelser, der kan påvirke nyrefunktionen, såsom dehydrering, svær infektion, shock (se pkt. 4.4)
- Akut eller kronisk sygdom, der kan give vævshypoksi, såsom hjerteinsufficiens eller respirationsinsufficiens, nyligt myokardieinfarkt, shock
- Nedsat leverfunktion, akut alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.2 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktatacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og non-steroide antiinflammatoriske lægemidler [NSAID'er]), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Risikoen for laktatacidose skal overvejes ved ikke-specifikke tegn som muskelkramper i forbindelse med fordøjelsesbesvær i form af abdominalsmerter og svær asteni.

Patienter med kendte eller mistænkte mitokondriesygdomme:
Hos patienter med kendte mitokondriesygdomme, såsom syndromet mitokondriel encefalopati med laktatacidose og slagtilfælde-lignende episoder (MELAS) og maternel arvelig diabetes og døvhed (MIDD), anbefales metformin ikke på grund af risikoen for forværring af laktatacidose og neurologiske komplikationer, som kan føre til forværring af sygdommen.

I tilfælde af tegn og symptomer, der tyder på MELAS-syndrom eller MIDD efter indtagelse af metformin, skal behandlingen med metformin straks seponeres, og umiddelbar diagnostisk evaluering udføres.

Nyrefunktion

Hos ældre patienter forekommer nedsat nyrefunktion hyppigt og uden symptomer. Det er især vigtigt at udvise forsigtighed, når der er risiko for nedsat nyrefunktion, som f.eks. ved initiering af antihypertensiv eller diuretisk behandling og ved start på behandling med et NSAID.

Canagliflozins virkning på glykæmisk kontrol er afhængig af nyrefunktionen, og virkningen er nedsat hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og mangler sandsynligvis helt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 eller CrCl < 60 ml/min blev der rapporteret en højere forekomst af bivirkninger relateret til volumendepletering (f.eks. postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension), især ved dosen på 300 mg. Derudover blev forhøjet kalium hyppigere rapporteret hos sådanne patienter samt højere stigninger i serumkreatinin og blodureanitrogen (BUN) (se pkt. 4.8).

Derfor bør canagliflozindosis ikke overstige 100 mg dagligt hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 eller CrCl < 60 ml/min, og canagliflozin bør ikke anvendes med henblik på glykæmisk kontrol hos patienter med persisterende eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2 eller CrCl < 45 ml/min (se pkt. 4.2).

Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulering af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Behandling med Vokanamet skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt. 4.2 og 4.5).

Kirurgi

Da Vokanamet indeholder metformin, skal behandling med Vokanamet afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

Vitamin B_{12} fald/mangel

Metformin kan reducere serumniveauer af vitamin B_{12}. Risikoen for lave vitamin B_{12}-niveauer stiger med stigende metformindosis, behandlingsvarighed og/eller hos patienter med risikofaktorer, der vides at forårsage vitamin B_{12}-mangel. Ved mistanke om vitamin B_{12}-mangel (såsom anæmi eller neuropati) bør serumniveauerne af vitamin B_{12} monitoreres. Periodisk vitamin B_{12}-overvågning kan være nødvendig hos patienter med risikofaktorer for vitamin B_{12}-mangel. Behandling med metformin bør fortsættes, så længe det tolereres og ikke kontraindiceres, og passende korrigerende behandling for vitamin B_{12}-mangel gives i overensstemmelse med gældende kliniske retningslinjer.

Anvendelse til patienter med risiko for bivirkninger med relation til volumendepletering

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

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

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

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

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

Diabetisk ketoacidose

Der er rapporteret om sjældne og undertiden livstruende og dødelige tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA) hos patienter i behandling med SGLT2-hæmmere, herunder canagliflozin. I en række af disse tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet blodglucose, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det vides ikke, om højere doser af canagliflozin vil øge risikoen for DKA. Risikoen for DKA synes at være større hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion, som har behov for insulin.

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

Vokanamet skal straks seponeres ved mistænkt eller verificeret DKA.

Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som hospitalsindlægges med akut alvorlig sygdom. Seponer Vokanamet, om muligt, i en passende periode (dage) forud for større operationer, herunder abdominal og adipositaskirurgi, eller andre invasive procedurer der er forbundet med langvarig faste. Det anbefales, at serumketonniveau monitoreres. Overvej alternativ antihyperglykæmisk behandling, herunder insulin.

Niveauet af ketonstoffer bør måles i blodet snarere end i urinen. Behandlingen med Vokanamet kan genoptages, når ketonstofværdierne er normale, og patientens tilstand er stabiliseret.

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

Diabetisk ketoacidose kan muligvis forlænges efter seponering af Invokana hos nogle patienter, dvs. den kan vare længere end forventet fra canagliflozins plasmahalveringstid (se pkt. 5.2). Langvarig glukosuri er blevet observeret sammen med vedvarende DKA. Canagliflozin-uafhængige faktorer kan være involveret i længere perioder med DKA. Insulinmangel kan bidrage til langvarig diabetisk ketoacidose og skal korrigeres, når den er verificeret.

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

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

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

Amputation af underekstremitet

I kliniske langtidsstudier med canagliflozin hos patienter med type 2-diabetes og etableret kardiovaskulær sygdom eller mindst to risikofaktorer for kardiovaskulær var canagliflozin associeret med en øget risiko for amputation af en underekstremitet *versus* placebo (henholdsvis 0,63 vs 0,34 hændelser pr 100 patientår), og denne stigning forekom primært i tå og mellemfod) (se pkt. 4.8). I et klinisk langtidsstudie hos patienter med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom sås der ingen forskel i risikoen for amputation af en underekstremitet hos patienter, der blev behandlet med canagliflozin 100 mg sammenlignet med placebo. I dette studie blev der anvendt forebyggende foranstaltninger som beskrevet nedenfor. Da den underliggende mekanisme ikke er blevet fastlagt, kendes risikofaktorerne for amputation ikke, bortset fra de generelle risikofaktorer.

Før behandling med Vokanamet initieres, skal faktorer i patientens anamnese, som kan forøge risikoen for amputation, tages i betragtning. Som en forebyggende foranstaltning bør der træffes foranstaltninger med henblik på en tæt overvågning af patienter med øget risiko for amputation og at rådgive patienterne om vigtigheden af rutinemæssig forebyggende fodpleje og opretholdelse af passende hydrering. Det kan også overvejes at afbryde behandlingen med Vokanamet hos patienter, der udvikler lidelser, der kan være forløbere for amputation, som f.eks. sår på underekstremitet, infektion, osteomyelitis eller gangræn.

Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af nekrotiserende fasciitis i perineum (også kendt som Fourniers gangræn) hos kvindelige og mandlige patienter, der behandles med SGLT2-hæmmere. Dette er en sjælden, men alvorlig og potentielt livstruende hændelse, der kræver hurtig operation og antibiotisk behandling.

Patienter skal have besked på at søge lægehjælp, hvis de oplever en kombination af smerter, ømhed, erytem eller hævelse i området omkring kønsdelene eller mellemkødet med feber eller utilpashed. Vær opmærksom på, at såvel urogenitale infektioner som abscesser i mellemkødet kan optræde før forekomst af nekrotiserende fasciitis. Hvis der er mistanke om Fourniers gangræn, bør Invokana seponeres, og øjeblikkelig behandling (herunder antibiotika og kirurgisk debridement) bør

iværksættes.

Forhøjet hæmatokrit

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

Ældre

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

Genitale svampeinfektioner

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

Urinvejsinfektioner

Efter markedsføring er der indberettet tilfælde af komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonephritis og urosepsis, hos patienter behandlet med canagliflozin, hvilket hyppigt førte til seponering. Midlertidig seponering af canagliflozin skal overvejes hos patienter med komplicerede urinvejsinfektioner.

Hjertesvigt

Der er begrænsede erfaringer med patienter i NYHA-klasse III, og der er ingen erfaringer fra kliniske studier med canagliflozin hos patienter med NYHA-klasse IV.

Laboratorieundersøgelser af urin

På grund af canagliflozins virkningsmekanisme vil patienter, der tager Vokanamet, testes positive for glucose i urinen.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier med Vokanamet, men denne type studier er dog udført med de aktive stoffer (canagliflozin og metformin) enkeltvist. Samtidig administration af canagliflozin (300 mg en gang dagligt) og metformin (2.000 mg en gang dagligt) havde ingen klinisk relevant virkning på hverken canagliflozins eller metformins farmakokinetik.

Canagliflozin

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

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

Canagliflozin anbefales ikke til patienter, der får loop-diuretika.

Insulin og ß-cellestimulerende midler

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

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på canagliflozin

Canagliflozin metaboliseres primært via glukuronidkonjugering medieret af UDP-glukuronyl-transferase 1A9 (UGT1A9) og 2B4 (UGT2B4). Canagliflozin transporteres af P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP).

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

Hvis samtidig administration af canagliflozin og en kombineret induktor af sådanne UGT-enzymer og transportproteiner er nødvendig, er monitorering af glykæmisk kontrol relevant for at vurdere responset på canagliflozin. Hvis en induktor af disse UGT-enzymer skal administreres samtidig med canagliflozin, kan det overvejes at øge dosis til Vokanamet med 150 mg to gange dagligt, hvis patienterne p.t. får canagliflozin 50 mg to gange dagligt og tåler dette godt, men har behov for supplerende glykæmisk kontrol (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

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

Canagliflozins indvirkning på andre lægemidler

Digoxin
Kombination af canagliflozin 300 mg en gang dagligt i 7 dage med en enkelt dosis digoxin på 0,5 mg efterfulgt af 0,25 mg dagligt i 6 dage resulterede i en stigning på 20 % i AUC og en stigning på 36 % i C_{max} for digoxin, hvilket muligvis skyldes hæmning af P-gp. Det er observeret, at canagliflozin hæmmer P-gp *in vitro*. Patienter, der tager digoxin eller andre hjerteglykosider (f.eks. digitoxin), skal monitoreres på passende vis.

Lithium

Samtidig brug af en SGLT2-hæmmer og lithium kan nedsætte serumkoncentrationerne af lithium. Serumkoncentrationen af lithium skal kontrolleres hyppigere under behandling med canagliflozin, især under initiering og dosisændringer.

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

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

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

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

Interferens mellem lægemidlet og laboratorieprøver

1,5-AG-test

Øget udskillelse af glucose i urinen pga. canagliflozin kan give falsk lavere 1,5-anhydroglucitol-værdier (1,5-AG-værdier) og gøre bestemmelser af 1,5-AG upålidelige til vurdering af glykæmisk kontrol. Derfor bør 1,5-AG-tests ikke anvendes til at vurdere glykæmisk kontrol hos patienter, der får Vokanamet. For nærmere oplysninger kan det være tilrådeligt at kontakte fremstilleren af den pågældende 1,5-AG-test.

Metformin

Samtidig brug frarådes

Alkohol

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktatacidose (især i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens) på grund af det aktive stof metformin i Vokanamet (se pkt. 4.4). Indtagelse af alkohol og lægemidler, der indeholder alkohol, bør undgås.

Iodholdige kontraststoffer

Intravaskulær administration af iodholdige kontraststoffer i radiologiske studier kan føre til nyresvigt og resultere i akkumulering af metformin og risiko for laktatacidose. Behandling med Vokanamet skal derfor afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt.4.2 og 4.4).

Kationiske lægemidler

Kationiske lægemidler, der elimineres ved tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved at konkurrere om de fælles transportsystemer i nyretubuli. Et studie udført hos syv normale raske forsøgspersoner viste, at cimetidin administreret i en dosis på 400 mg to gange dagligt

øgede metformins AUC med 50 % og C_{max} med 81 %. Tæt glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for det anbefalede doseringsinterval og ændring af diabetesbehandlingen bør derfor overvejes ved samtidig administration af kationiske lægemidler, der elimineres ved tubulær sekretion (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kombinationer, der kræver forsigtighed

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Glukokortikoider (administreret enten systemisk eller lokalt), β-2-agonister og diuretika har intrinsisk hyperglykæmisk aktivitet. Patienten bør informeres herom, og glucose skal monitoreres hyppigere, især i begyndelsen af behandlingen med disse lægemidler. Om nødvendigt skal dosis af glucosesænkende lægemidler justeres under behandlingen med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

På grund af deres eventuelle påvirkning af nyrefunktionen kan diuretika (og især loop-diuretika) øge risikoen for laktatacidose associeret med metformin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af canagliflozin alene eller Vokanamet til gravide kvinder. Dyrestudier med canagliflozin har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

En stor mængde data fra brugen af metformin til gravide kvinder (mere end 1.000 eksponerede resultater) fra et registerbaseret kohortestudie og publicerede data (metaanalyser, kliniske studier og registre) indikerer ikke en øget risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med metformin indikerer ikke skadelige virkninger på drægtighed, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Vokanamet bør ikke anvendes under graviditet. Hvis graviditet konstateres, bør Vokanamet seponeres.

Amning

Der er ikke udført studier med diegivende dyr, der fik en kombination af de aktive stoffer i Vokanamet. Det er ukendt, om canagliflozin og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at canagliflozin og dets metabolitter udskilles i mælk, og der er set farmakologisk fremkaldt påvirkning af diende afkom og unge rotter efter eksponering for canagliflozin (se pkt. 5.3). Metformin udskilles i human mælk i små mængder. En risiko for nyfødte/spædbørn kan derfor ikke udelukkes. Vokanamet bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8).

4.8 Bivirkninger

Canagliflozin

Resumé af sikkerhedsprofilen

Canagliflozins sikkerhed blev evalueret hos 22.645 patienter med type 2-diabetes, herunder vurdering af canagliflozin i kombination med metformin hos 16.334 patienter. Desuden blev der udført et 18-ugers dobbeltblindt placebokontrolleret fase 2-studie med to daglige doser (canagliflozin 50 mg eller 150 mg som tillæg til metformin 500 mg) hos 279 patienter, hvoraf 186 patienter blev behandlet med canagliflozin som tillæg til metformin.

Den primære vurdering af sikkerhed og tolerabilitet blev udført som en puljet analyse (N = 2.313) af fire 26-ugers placebokontrollerede kliniske studier (som monoterapi og som tillægsbehandling til metformin, metformin og et sulfonylurinstof samt metformin og pioglitazon). Under behandlingen var de hyppigst indberettede bivirkninger hypoglykæmi i kombination med insulin eller sulfonylurinstoffer, vulvovaginal candidiasis, urinvejsinfektion og polyuri eller pollakisuri (dvs. hyppig vandladning). I studierne var de bivirkninger, der førte til seponering hos ≥ 0,5 % af alle patienter, der fik canagliflozin, vulvovaginal candidiasis (0,7 % af de kvindelige patienter) og balanitis eller balanopostitis (0,5 % af de mandlige patienter). For at vurdere de indberettede hændelser og derigennem identificere bivirkninger (se tabel 2) blev der udført supplerende sikkerhedsanalyser af data inklusive langtidsdata fra hele canagliflozin-programmet (placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform.

Bivirkningerne i tabel 2 er baseret på den puljede analyse af de placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier beskrevet ovenfor. Bivirkninger, som er indberettet på baggrund af global brug af canagliflozin efter markedsføringen, er ligeledes medtaget i denne tabel. Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger (MedDRA) opstillet i tabelform på baggrund af placebokontrollerede[e] og aktivt kontrollerede studier[e] og erfaringer efter markedsføringen

Systemorganklasse Hyppighed	**Bivirkning**
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Vulvovaginal candidiasis[b, j]
Almindelig	Balanitis eller balanoposthitis[b, k], urinvejsinfektion[c] (pyelonephritis og urosepsis er blevet indberettet efter markedsføringen)
Ikke kendt	Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)[d]
Immunsystemet	
Sjælden	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Hypoglykæmi ved kombination med insulin eller et sulfonylurinstof[c]

Ikke almindelig Sjælden	Dehydrering[a] Diabetisk ketoacidose[b]
Nervesystemet	
Ikke almindelig	Postural svimmelhed[a], synkope[a]
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	Hypotension[a], ortostatisk hypotension[a]
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Obstipation, tørst[f], kvalme
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig Sjælden	Lysfølsomhed, udslæt[g], urticaria Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Knoglefraktur[h]
Nyrer og urinveje	
Almindelig Ikke almindelig	Polyuri eller pollakisuri[i] Nyresvigt (hovedsageligt i forbindelse med volumendepletering)
Undersøgelser	
Almindelig Ikke almindelig	Dyslipidæmi[l], forhøjet hæmatokrit[b, m] Forhøjet kreatinin i blodet[b, n], forhøjet urat i blodet[b, o], forhøjet kalium i blodet[b, p], forhøjet phosphat i blodet[q]
Kirurgiske og medicinske procedurer	
Ikke almindelig	Amputation af underekstremitet (primært en tå og mellemfoden) særligt hos patienter med høj risiko for hjertesygdom[b]

[a] Relateret til volumedepletering; se pkt. 4.4 og beskrivelse af bivirkninger nedenfor.

[b] Se pkt. 4.4 og beskrivelse af bivirkninger nedenfor.

[c] Se beskrivelse af bivirkninger nedenfor.

[d] Se pkt. 4.4.

[e] Sikkerhedsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (herunder studier med patienter med moderat nedsat nyrefunktion, ældre patienter [i alderen ≥ 55 år til ≤ 80 år], patienter med øget risiko for kardiovaskulær- og nyre-sygdom) stemte generelt overens med de bivirkninger, der fremgår af tabellen.

[f] Tørst omfatter termerne tørst, mundtørhed og polydipsi.

[g] Udslæt omfatter termerne erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt og vesikuløst udslæt.

[h] Relateret til knoglebrud; se beskrivelse af bivirkninger nedenfor.

[i] Polyuri eller pollakisuri omfatter termerne polyuri, pollakisuri, imperiøs vandladningstrang, nykturi og øget urinproduktion.

[j] Vulvovaginal candidiasis omfatter termerne vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampeinfektion, vulvovaginitis, vaginal infektion, vulvitis og genital svampeinfektion.

[k] Balanitis eller balanopostitis omfatter termerne balanitis, balanopostitis, balanitis candida og genital svampeinfektion.

[l] Middelstigningerne (%) fra baseline med henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg *versus* placebo var som følger: totalkolesterol 3,4 % og 5,2 % *versus* 0,9 %; HDL-kolesterol 9,4 % og 10,3 % *versus* 4,0 %; LDL-kolesterol 5,7 % og 9,3 % *versus* 1,3 %; non-HDL-kolesterol 2,2 % og 4,4 % *versus* 0,7 %; triglycerider 2,4 % og 0,0 % *versus* 7,6 %.

[m] Middelændringer fra baseline i hæmatokrit var 2,4 % og 2,5 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,0 % for placebo.

[n] Middelændringer (%) fra baseline i kreatinin var 2,8 % og 4,0 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % for placebo.

[o] Middelændringer (%) fra baseline i blod-carbamid var henholdsvis 17,1 % og 18,0 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 2,7 % for placebo.

[p] Middelændringer (%) fra baseline i serumkalium var henholdsvis 0,5 % og 1,0 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,6 % for placebo.

[q] Middelændringer (%) fra baseline i serumphosphat var henholdsvis 3,6 % og 5,1 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % for placebo.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Amputation af underekstremitet

Hos patienter med type 2-diabetes og etableret kardiovaskulær sygdom eller minimum to risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom var canagliflozin associeret med en øget risiko for amputation af underekstremitet som påvist i det integrerede CANVAS-program bestående af CANVAS og CANVAS-R, to store, randomiserede, placebokontrollerede langtidsstudier, der evaluerede 10.134 patienter. Ubalancen opstod allerede inden for de første 26 ugers behandling. Patienter i CANVAS og CANVAS-R blev fulgt i henholdsvis 5,7 og 2,1 år i gennemsnit. Uanset om behandlingen skete med canagliflozin eller placebo, var risikoen for amputation størst hos patienter med en baseline-anamnese med tidligere amputation, perifer vaskulær sygdom og neuropati. Risikoen for amputation af underekstremitet var ikke dosisafhængig. Amputationsresultaterne for det integrerede CANVAS-program fremgår af tabel 3.

Der var ingen forskel i risikoen for amputation af underekstremitet associeret med anvendelsen af canagliflozin 100 mg sammenlignet med placebo (henholdsvis 1,2 versus 1,1 hændelser pr. 100 patientår [HR: 1,11, 95 % CI 0,79; 1,56]) i et langtidsstudie med renale resultater hos 4.397 patienter med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom (se pkt. 4.4). I andre type 2-diabetesstudier med canagliflozin, hvori der indgik en generel diabetespopulation på 8.114 patienter, sås der ingen forskel i risiko for amputation af underekstremitet sammenlignet med kontrolgruppen.

Tabel 3: Integreret analyse af amputationer i CANVAS og CANVAS-R

	Placebo **N = 4344**	**canagliflozin** **N = 5790**
Samlet antal forsøgspersoner med hændelser, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Incidensrate (pr. 100 patientår)	0,34	0,63
HR (95 % CI) vs. placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Mindre amputation, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Større amputation, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Bemærk: Incidens er baseret på antal patienter med mindst én amputation og ikke det samlede antal amputationer. Opfølgningen af en patient regnes fra dag 1 til datoen for første amputation. Nogle patienter fik foretaget mere end én amputation. Procenten for mindre og større amputationer er baseret på det højeste amputationsniveau for den enkelte patient.

* Tå og mellemfod

† Ankel, under knæ og over knæ

For de forsøgspersoner i CANVAS-programmet, der fik foretaget en amputation, var tå og mellemfod de hyppigste steder (71 %) for begge behandlingsgrupper (se tabel 3). Multiple amputationer (hvoraf nogle involverede begge underekstremiteter) sås sjældent og i lige stort omfang hos begge behandlingsgrupper.

Infektioner i underekstremitet, diabetiske fodsår, perifer arteriel sygdom og gangræn var de mest almindelige medicinske sygdomme associeret med behovet for amputation hos begge behandlingsgrupper (se pkt. 4.4).

Bivirkninger relateret til volumendepletering

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

I et af de dedikerede kardiovaskulære langtidsstudier (CANVAS), hvor patienterne generelt var ældre

og havde en større forekomst af diabetes-komplikationer, var incidensraterne for bivirkninger relateret til volumendepletering 2,3 med canagliflozin 100 mg, 2,9 med canagliflozin 300 mg og 1,9 med placebo, hændelser pr. 100 patientår.

Til vurdering af risikofaktorerne for disse bivirkninger blev der gennemført en større puljet analyse (N = 12.441) af patienter fra 13 kontrollerede fase 3- og fase 4-studier, der omfattede begge doser af canagliflozin. I denne puljede analyse sås generelt en større incidens af disse bivirkninger hos patienter, der fik loop-diuretika, patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m^2 til < 60 ml/min/1,73 m^2 ved baseline og patienter ≥ 75 år. Hos patienter, der fik loop-diuretika, var incidensraterne 5,0 med canagliflozin 100 mg og 5,7 med canagliflozin 300 mg sammenlignet med 4,1 hændelser pr. 100 patientårs eksponering i kontrolgruppen. Hos patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m^2 til < 60 ml/min/1,73 m^2 ved baseline var incidensraterne 5,2 med canagliflozin 100 mg og 5,4 med canagliflozin 300 mg sammenlignet med 3,1 hændelser pr. 100 patientårs eksponering i kontrolgruppen. Hos patienter ≥ 75 år var incidensraterne 5,3 med canagliflozin 100 mg og 6,1 med canagliflozin 300 mg sammenlignet med 2,4 hændelser pr. 100 patientårs eksponering i kontrolgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I det dedikerede kardiovaskulære studie og den større puljede analyse samt i et dedikeret studie med renale resultater var seponering på grund af bivirkninger relateret til volumendepletering og alvorlige bivirkninger relateret til volumendepletering ikke hyppigere ved behandling med canagliflozin.

Hypoglykæmi ved tillægsbehandling til insulin eller ß-cellestimulerende midler

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

Genitale svampeinfektioner

Vulvovaginal candidiasis (inklusive vulvovaginitis og vulvovaginal svampeinfektion) blev rapporteret hos 10,4 % og 11,4 % af de kvindelige patienter, der blev behandlet med henholdsvis canagliflozin 100 mg en gang dagligt og canagliflozin 300 mg en gang dagligt, sammenlignet med 3,2 % af kvinderne i placebo-armen. De fleste tilfælde af vulvovaginal candidiasis forekom i løbet af de første fire måneders behandling med canagliflozin. Blandt de kvindelige patienter, der fik canagliflozin, oplevede 2,3 % mere end én infektion. Samlet set seponerede 0,7 % af alle kvindelige patienter canagliflozin på grund af vulvovaginal candidiasis (se pkt. 4.4). I CANVAS-programmet var den mediane varighed af infektionen længere i canagliflozingruppen end i placebogruppen.

Candida-forårsaget balanitis eller balanopostitis sås hos mandlige patienter med en rate på henholdsvis 2,98 og 0,79 hændelser pr. 100 patientår med canagliflozin og placebo. Blandt de mandlige patienter, der fik canagliflozin, fik 2,4 % mere end én infektion. Seponering af canagliflozin hos mandlige patienter på grund af balanitis eller balanopostitis udløst af en Candida-infektion sås med en rate på 0,37 hændelser pr. 100 patientår. Phimosis blev rapporteret med en rate på henholdsvis 0,39 og 0,07 hændelser pr. 100 patientår med canagliflozin og placebo. Omskæring blev foretaget med rater på henholdsvis 0,31 og 0,09 hændelser pr. 100 patientår med canagliflozin og placebo (se pkt. 4.4).

Urinvejsinfektioner

I kliniske studier forekom indberetninger af urinvejsinfektioner hyppigere i forbindelse med canagliflozin 100 mg og 300 mg en gang dagligt (henholdsvis 5,9 % og 4,3 %) sammenlignet med

4,0 % for placebo. De fleste infektioner var lette til moderate, og der sås ingen stigning i forekomsten af alvorlige bivirkninger. I disse studier reagerede forsøgspersoner på standardbehandling under fortsat behandling med canagliflozin.

Efter markedsføring er der imidlertid indberettet tilfælde af komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonephritis og urosepsis, hos patienter behandlet med canagliflozin, hvilket hyppigt førte til seponering.

Knoglebrud

I et kardiovaskulært studie (CANVAS) med 4.327 behandlede forsøgspersoner med etableret eller minimum to risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom var incidensraterne for alle konstaterede knoglebrud henholdsvis 1,6, 1,8 og 1,1 pr. 100 patientårs opfølgning på canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo, hvor den skæve fordeling af brud opstod i løbet af de første 26 ugers behandling.

I to andre langtidsstudier og i studier udført hos den generelle diabetespopulation sås der ingen forskel i risiko for fraktur i canagliflozingruppen sammenlignet med kontrolgruppen. I et andet kardiovaskulært studie (CANVAS-R) med 5.807 behandlede forsøgspersoner med etableret eller minimum to risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom var incidensraterne for alle konstaterede knoglebrud henholdsvis 1,1 og 1,3 hændelser pr. 100 patientårs opfølgning på canagliflozin og placebo.

I et langtidsstudie med renale resultater med 4.397 behandlede forsøgspersoner med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom var incidensraterne for alle konstaterede knoglebrud 1,2 hændelser pr. 100 patientårs opfølgning både for gruppen, der fik canagliflozin 100 mg, og for placebogruppen. I andre type 2-diabetesstudier med canagliflozin, hvori der indgik en generel diabetespopulation på 7.729 patienter, og hvor der var konstanteret knoglebrud, var incidensraterne for alle konstaterede knoglebrud henholdsvis 1,2 og 1,1 pr. 100 patientårs opfølgning i canagliflozingruppen og kontrolgruppen. Efter 104 ugers behandling påvirkede canagliflozin ikke knoglemineraltætheden negativt.

Særlige populationer

Ældre
I en puljet analyse af 13 placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier svarede sikkerheds-profilen for canagliflozin hos ældre patienter generelt til profilen hos yngre patienter. Patienter ≥ 75 år havde en højere frekvens af bivirkninger relateret til volumendepletering (såsom postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension) med incidensrater på 5,3, 6,1 og 2,4 hændelser pr. 100 patientårs eksponering for henholdsvis canagliflozin 100 mg en gang dagligt, canagliflozin 300 mg en gang dagligt og kontrolgruppen. Der blev observeret fald i eGFR (-3,4 og -4,7 ml/min/1,73 m^2) for henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med kontrolgruppen (-4,2 ml/min/1,73 m^2). Gennemsnitligt var eGFR ved *baseline* henholdsvis 62,5, 64,7 og 63,5 ml/min/1,73 m^2 for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og kontrolgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion
Patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 ved *baseline* havde en større incidens af bivirkninger associeret med volumendepletering (f.eks. postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension) med incidensrater på henholdsvis 5,3, 5,1 og 3,1 hændelser pr. 100 patientårs eksponering for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

Den samlede incidensrate af forhøjet serumkalium var større hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion med incidensrater på henholdsvis 4,9, 6,1 og 5,4 hændelser pr. 100 patientårs eksponering for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo. Disse forhøjelser var generelt forbigående og krævede ingen særlig behandling.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion blev der observeret stigninger i serumkreatinin på 9,2 mikromol/l og BUN på ca. 1,0 mmol/l for begge doser af canagliflozin.

Incidensraterne for større fald i eGFR (> 30 %) uanset tidspunktet i løbet af behandlingen var henholdsvis 7,3, 8,1 og 6,5 hændelser pr. 100 patientårs eksponering for canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo. Ved den sidste post-baseline-værdi var incidensraterne for sådanne fald 3,3 for patienter, der fik canagliflozin 100 mg, 2,7 for canagliflozin 300 mg og 3,7 hændelser pr. 100 patientårs eksponering for placebo (se pkt. 4.4).

Patienter, der blev behandlet med canagliflozin uanset baseline-eGFR, oplevede indledningsvist et fald i gennemsnitlig eGFR. Herefter blev eGFR opretholdt eller gradvist forøget under den fortsatte behandling. Den gennemsnitlige eGFR returnerede til baseline efter seponering af behandlingen, hvilket antyder, at hæmodynamiske ændringer kan spille en rolle i disse ændringer i nyrefunktionen.

Metformin

Tabel 4 viser bivirkninger, som rapporteredes hos patienter, der fik metformin som monoterapi, og som ikke blev observeret hos patienter, der fik canagliflozin. Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder er baseret på oplysninger fra produktresuméet for metformin.

Tabel 4: Hyppigheden af metformins bivirkninger som angivet i klinisk studie og efter markedsføring af lægemidlet

Systemorganklasse Hyppighed	**Bivirkning**
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Vitamin B_{12} fald/mangel[a]
Meget sjældne	Laktatacidose
Nervesystemet	
Almindelig	Smagsforstyrrelser
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelige	Gastrointestinale symptomer[b]
Hud og subkutane væv	
Meget sjældne	Erytem, pruritis, urticaria
Lever og galdeveje	
Meget sjældne	Unormale leverfunktionsprøver, hepatitis

[a] Metformin kan almindeligvis reducere vitamin B_{12} serum niveauer, hvilket kan resultere i klinisk signifikant vitamin B_{12}-mangel (f.eks. megaloblastisk anæmi). Risikoen for lave vitamin B_{12}-niveauer stiger med stigende metformindosis, behandlingsvarighed og/eller hos patienter med risikofaktorer, der vides at forårsage vitamin B_{12}-mangel. Periodisk overvågning af vitamin B_{12} niveauer anbefales hos disse patienter.

[b] Gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning, diaré, abdominalsmerter og appetitmangel forekommer især i starten af behandlingen og går i de fleste tilfælde over af sig selv.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Canagliflozin

Generelt var enkeltdoser på op til 1.600 mg canagliflozin hos raske forsøgspersoner og canagliflozin 300 mg to gange dagligt i 12 uger hos patienter med type 2-diabetes veltolererede.

Metformin

Hypoglykæmi er ikke set i forbindelse med doser af metforminhydrochlorid på op til 85 g, selv om der er forekommet laktatacidose under sådanne omstændigheder. Stor overdosis af metformin eller samtidige risikofaktorer kan føre til laktatacidose. Laktatacidose er en kritisk tilstand, der skal behandles på hospitalet. Den mest effektive metode til at fjerne laktat og metformin er hæmodialyse.

Behandling

I tilfælde af overdosering med Vokanamet er det fornuftigt at anvende sædvanlig understøttende behandling og f.eks. fjerne ikke absorberet materiale fra mave-tarm-kanalen, anvende klinisk monitorering og iværksætte de foranstaltninger, som patientens kliniske status kræver. Den mest effektive metode til at fjerne laktat og metformin er hæmodialyse. Under 4 timers hæmodialyse blev canagliflozin kun fjernet i et ubetydeligt omfang. Canagliflozin forventes ikke at kunne fjernes med peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombination af blodglucosesænkende midler, ATC-kode: A10BD16.

Virkningsmekanisme

Vokanamet er en kombination af to orale glucosesænkende lægemidler med forskellige og komplementære virkningsmekanismer til at forbedre glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: canagliflozin, der hæmmer SGLT-2-transportproteinet, og metforminhydrochlorid, der hører til gruppen af biguanider.

Canagliflozin

SGLT-2-transportproteinet eksprimeres i de proksimale nyretubuli og er ansvarlig for størstedelen af reabsorptionen af filtreret glucose fra tubuluslumen. Det er påvist, at patienter med diabetes har forhøjet reabsorption af glucose i nyrerne, hvilket kan bidrage til vedvarende forhøjet blodglucose. Canagliflozin er en oral aktiv SGLT-2-hæmmer. Gennem hæmning af SGLT-2 reducerer canagliflozin reabsorption af filtreret glucose og sænker nyrernes grænse for glucose (RT_G), så udskillelsen af glucose i urinen øges, og plasmakoncentrationen af glucose sænkes med denne insulin-uafhængige mekanisme hos patienter med type 2-diabetes. Den øgede udskillelse af glucose i urin (UGE) pga. SGLT-2-hæmning udmønter sig også i osmotisk diurese, og den diuretiske virkning fører til fald i systolisk blodtryk. Øget UGE resulterer i kalorietab og dermed vægtreduktion, hvilket er påvist i studier med patienter med type 2-diabetes.

Canagliflozins virkningsmekanisme med øgning af UGE og derigennem sænkning af plasmaglucose er uafhængig af insulin. I kliniske studier med canagliflozin er der set forbedringer i en homøostatisk model til vurdering af ß-cellefunktionen (HOMA ß-celle) og forbedret respons af ß-cellernes insulinsekretion ved udsættelse for et blandet måltid.

I fase 3-studier med administration af canagliflozin 300 mg en gang dagligt før et måltid opnåedes en større reduktion af postprandial glucoseudskillelse end med en dosis på 100 mg en gang dagligt. Denne virkning af en dosis på 300 mg canagliflozin kan muligvis delvist henføres til lokal hæmning af intestinal SGLT-1 (et vigtigt intestinalt glucosetransportprotein) relateret til forbigående høje koncentrationer af canagliflozin i tarmlumen før absorption af lægemidlet (canagliflozin er en svag hæmmer af SGLT-1-transportproteinet). Studier viser ikke glucosemalabsorption i forbindelse med canagliflozin.

Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmiske virkninger, idet det både sænker basal og postprandial plasmaglucose. Det stimulerer ikke insulinsekretion og giver derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin virker ved hjælp af tre mekanismer:
- ved reduktion af glucoseproduktion i leveren gennem hæmning af glukoneogenese og glykogenolyse
- i muskler ved at øge insulinfølsomheden og forbedre perifer optagelse og udnyttelse af glucose
- ved at forhale intestinal absorption af glucose

Metformin stimulerer intracellulær glycogensyntese ved at påvirke glycogensyntase. Metformin øger transportkapaciteten af membranglucosetransportørerne GLUT-1 og GLUT-4.

Hos mennesket har metformin en gunstig virkning på lipidmetabolismen uafhængigt af dets virkninger på glykæmi. Det er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langvarige kliniske studier, at metformin reducerer niveauet af totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglycerid.

Canagliflozins farmakodynamisk virkning

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Såvel forbedring af glykæmisk kontrol som reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er integrerede dele i behandlingen af type 2-diabetes.

Samtidig administration af canagliflozin og metformin blev undersøgt hos patienter med type 2-diabetes, der opnåede utilstrækkelig kontrol med metformin enten alene eller i kombination med andre glucosesænkende lægemidler.

Der er ikke udført studier af Vokanamets kliniske virkning, men der er påvist bioækvivalens af Vokanamet og canagliflozin og metformin administreret samtidig som separate tabletter hos raske forsøgspersoner.

Canagliflozin

Glykæmisk virkning og sikkerhed

I alt 10.501 patienter med type 2-diabetes deltog i ti dobbeltblinde, kontrollerede kliniske studier af sikkerhed og virkning til evaluering af canagliflozins virkning på glykæmisk kontrol. De omfattede

5.151 patienter med type 2-diabetes, som fik canagliflozin i kombination med metformin. Racemæssigt fordelte de sig med 72 % hvide, 16 % asiater, 5 % sorte og 8 % andre grupper. 17 % af patienterne var af latinamerikansk afstamning. 58 % af patienterne var af hankøn. Patienternes samlede gennemsnitsalder var 59,5 år (interval 21-96 år), med 3.135 patienter ≥ 65 år og 513 patienter ≥ 75 år. 58 % af patienterne havde et body mass index (BMI) på ≥ 30 kg/m^2. 1.085 patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m^2 til < 60 ml/min/1,73 m^2 ved *baseline* blev evalueret i det kliniske udviklingsprogram.

Placebokontrollerede studier

Canagliflozin blev studeret som dualbehandling med metformin, dualbehandling med et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og pioglitazon, som tillægsbehandling til insulin og som monoterapi (tabel 5). Generelt opnåede canagliflozin klinisk og statistisk signifikante (p < 0,001) resultater i forhold til placebo, hvad angår glykæmisk kontrol inklusive glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}), procentdelen af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %, ændringer fra baseline i fastende plasmaglucose (FPG) samt postprandial glucose (PPG) efter 2 timer. Endvidere blev der observeret fald i legemsvægt og i systolisk blodtryk i forhold til placebo.

Endvidere blev canagliflozin studeret som trippelbehandling med metformin og sitagliptin og administreret efter et titreringsregime, hvor der anvendtes en startdosis på 100 mg som blev titreret til 300 mg allerede i uge 6 hos patienter, der havde behov for yderligere glykæmisk kontrol samt havde passende eGFR og tolererede canagliflozin 100 mg (tabel 5). Canagliflozin administreret efter et titreringsregime opnåede klinisk og statistisk signifikante (p < 0,001) resultater i forhold til placebo, hvad angår glykæmisk kontrol inklusive HbA_{1c} og ændring fra baseline i plasmaglucose FPG, og en statistisk signifikant (p < 0,01) forbedring af den procentdel af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %. Endvidere blev der observeret fald i legemsvægt og i systolisk blodtryk i forhold til placebo.

Tabel 5: Effektresultater i placebokontrollerede kliniske studier[a]

Behandling med to lægemidler: + metformin (26 uger)			
	Canagliflozin + metformin		**Placebo + metformin (N = 183)**
	100 mg (N = 368)	**300 mg (N = 367)**	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (middelværdi)	7,94	7,95	7,96
Ændring fra baseline (justeret middelændring)	-0,79	-0,94	-0,17
Forskel ift. placebo (justeret middelændring) (95 % CI)	-0,62[b] (-0,76; -0,48)	-0,77[b] (-0,91; -0,64)	Ikke relevant[c]
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7 %	45,5[b]	57,8[b]	29,8
Legemsvægt			
Baseline (middelværdi) i kg	88,7	85,4	86,7
Procentvis ændring fra baseline (justeret middelændring)	-3,7	-4,2	-1,2
Forskel ift. placebo (justeret middelændring) (95 % CI)	-2,5[b] (-3,1; -1,9)	-2,9[b] (-3,5; -2,3)	Ikke relevant[c]
Behandling med tre lægemidler: + metformin og sulfonylurinstof (26 uger)			
	Canagliflozin + metformin og sulfonylurinstof		**Placebo + metformin og sulfonylurinstof (N = 156)**
	100 mg (N = 157)	**300 mg (N = 156)**	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (middelværdi)	8,13	8,13	8,12
Ændring fra baseline (justeret middelændring)	-0,85	-1,06	-0,13

Forskel ift. placebo (justeret middelændring) (95 % CI)	-0,71[b] (-0,90; -0,52)	-0,92[b] (-1,11; -0,73)	Ikke relevant[c]
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7 %	43,2[b]	56,6[b]	18,0
Legemsvægt			
Baseline (middelværdi) i kg	93,5	93,5	90,8
Procentvis ændring fra baseline (justeret middelændring)	-2,1	-2,6	-0,7
Forskel ift. placebo (justeret middelændring) (95 % CI)	-1,4[b] (-2,1; -0,7)	-2,0[b] (-2,7; -1,3)	Ikke relevant[c]
Tillægsbehandling med insulin[d] (18 uger)			
	Canagliflozin + insulin		**Placebo + insulin (N = 565)**
	100 mg (N = 566)	**300 mg (N = 587)**	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (middelværdi)	8,33	8,27	8,20
Ændring fra baseline (justeret middelændring)	-0,63	-0,72	0,01
Forskel ift. placebo (95 % CI)	-0,65[b] (-0,73; -0,56)	-0,73[b] (-0,82; -0,65)	Ikke relevant[c]
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7 %	19,8[b]	24,7[b]	7,7
Legemsvægt			
Baseline (middelværdi) i kg	96,9	96,7	97,7
Procentvis ændring fra baseline (justeret middelændring)	-1,8	-2,3	0,1
Forskel ift. placebo (justeret middelændring) (97,5 % CI)	-1,9[b] (-2,2; -1,5)	-2,4[b] (-2,8; -2,0)	Ikke relevant[c]
Trippelbehandling med metformin og sitagliptin[e] (26 uger)			
	Canagliflozin + metformin og sitagliptin[g] (N = 107)		**Placebo + metformin og sitagliptin (N = 106)**
HbA_{1c} (%)			
Baseline (gennemsnit)	8,53		8,38
Ændring fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-0,91		-0,01
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) (95 % CI)	-0,89[b] (-1,19; -0,59)		
Patienter (%) der opnåede HbA_{1c} < 7 %	32[f]		12
Fastende plasmaglucose (mg/dl)			
Baseline (gennemsnit)	186		180
Ændring fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-30		-3
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) (95 % CI)	-27[b] (-40; -14)		
Legemsvægt			
Baseline (gennemsnit) i kg	93,8		89,9
Ændring i % fra baseline (justeret gennemsnitsændring)	-3,4		-1,6
Forskel ift. placebo (justeret gennemsnitstal) (95 % CI)	-1,8[b] (-2,7; -0,9)		

[a] *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet før glykæmisk nødmedicin.
[b] p < 0,001 sammenlignet med placebo.
[c] Ikke relevant.
[d] Canagliflozin som tillægsbehandling til insulin (med eller uden andre glucosesænkende lægemidler).
[e] Canagliflozin 100 mg optitreret til 300 mg
[f] p < 0,01 sammenlignet med placebo
[g] 90,7 % af forsøgspersonerne i canagliflozingruppen optitreret til 300 mg

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

I et dedikeret studie blev det påvist, at samtidig administration af canagliflozin 50 mg og 150 mg to gange dagligt som dualbehandling med metformin gav klinisk og statistisk signifikante resultater i forhold til placebo hvad angår glykæmisk kontrol, herunder HbA_{1c}, procentdelen af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %, ændringer fra baseline FPG og reduktioner i legemsvægt som angivet i tabel 6.

Tabel 6: Effektresultater fra placebokontrolleret klinisk studie af canagliflozin som to daglige doser[a]

	Canagliflozin		**Placebo (N = 93)**
	50 mg to gange dagligt (N = 93)	**150 mg to gange dagligt (N = 93)**	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (middelværdi)	7,63	7,53	7,66
Ændring fra baseline (justeret middelværdi)	-0,45	-0,61	-0,01
Forskel ift. placebo (justeret middelværdi) (95 % CI)	-0,44[b] (-0,637; -0,251)	-0,60[b] (-0,792; -0,407)	Ikke relevant[c]
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7%	47,8[d]	57,1[b]	31,5
Legemsvægt			
Baseline (middelværdi) i kg	90,59	90,44	90,37
Procentvis ændring fra baseline (justeret middelværdi)	-2,8	-3,2	-0,6
Forskel ift. placebo (justeret middelværdi) (95 % CI)	-2,2[b] (-3,1; -1,3)	-2,6[b] (-3,5; -1,7)	Ikke relevant[c]

[a] *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet.
[b] p < 0,001 sammenlignet med placebo.
[c] Ikke relevant.
[d] p = 0,013 sammenlignet med placebo.

Aktivt kontrollerede studier

Canagliflozin blev sammenlignet med glimepirid som dualbehandling med metformin, og det blev sammenlignet med sitagliptin som trippelbehandling med metformin og et sulfonylurinstof (tabel 7). I dualbehandling med metformin gav canagliflozin 100 mg en gang dagligt samme reduktioner i HbA_{1c} fra baseline, og 300 mg en gang dagligt gav reduktioner i HbA_{1c} som var resultaterne for glimepirid overlegne (p < 0,05), hvilket påviste canagliflozins non-inferioritet. En mindre andel af de patienter, der fik canagliflozin 100 mg en gang dagligt (5,6 %) og canagliflozin 300 mg en gang dagligt (4,9 %), fik mindst én hændelse med hypoglykæmi i løbet af 52 ugers behandling sammenlignet med gruppen, der fik glimepirid (34,2 %). I et studie, der sammenlignede canagliflozin 300 mg en gang dagligt med sitagliptin 100 mg i trippelbehandling med metformin og et sulfonylurinstof, udviste canagliflozin ikke-inferior (p < 0,05) og superior (p < 0,05) reduktion af HbA_{1c} i forhold til sitagliptin. Incidensen af hypoglykæmi for canagliflozin 300 mg og sitagliptin 100 mg var henholdsvis 40,7 % og 43,2 %. Desuden blev der observeret signifikante forbedringer i legemsvægt og reduktioner i systolisk

blodtryk sammenlignet med såvel glimepirid og sitagliptin.

Tabel 7: Effektresultater fra aktivt kontrollerede kliniske studier[a]

Sammenlignet med glimepirid som dualbehandling med metformin (52 uger)			
	Canagliflozin + metformin		**Glimepirid (titreret) + metformin (N = 482)**
	100 mg (N = 483)	**300 mg (N = 485)**	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (middelværdi)	7,78	7,79	7,83
Ændring fra baseline (justeret middelændring)	-0,82	-0,93	-0,81
Forskel ift. glimepirid (95 % CI)	-0,01[b] (-0,11, 0,09)	-0,12[b] (-0,22, -0,02)	Ikke relevant[c]
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Legemsvægt			
Baseline (middelværdi) i kg	86,8	86,6	86,6
Procentvis ændring fra baseline (justeret middelændring)	-4,2	-4,7	1,0
Forskel ift. glimepirid (justeret middelændring) (95 % CI)	-5,2[b] (-5,7, -4,7)	-5,7[b] (-6,2, -5,1)	Ikke relevant[c]

Sammenlignet med sitagliptin som trippelbehandling med metformin og sulfonylurinstof (52 uger)		
	Canagliflozin 300 mg + metformin og sulfonylurinstof (N = 377)	**Sitagliptin 100 mg + metformin og sulfonylurinstof (N = 378)**
HbA_{1c} (%)		
Baseline (middelværdi)	8,12	8,13
Ændring fra baseline (justeret middelændring)	-1,03	-0,66
Forskel ift. sitagliptin (justeret middeltal) (95 % CI)	-0,37[b] (-0,50, -0,25)	Ikke relevant[c]
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7 %	47,6	35,3
Legemsvægt		
Baseline (middelværdi) i kg	87,6	89,6
Procentvis ændring fra baseline (justeret middelændring)	-2,5	0,3
Forskel ift. sitagliptin (justeret middeltal) (95 % CI)	-2,8[d] (-3,3, -2,2)	Ikke relevant[c]

[a] *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet før glykæmisk nødmedicin.
[b] $p < 0,05$.
[c] Ikke relevant.
[d] $p < 0,001$.

Canagliflozin som indledende kombinationsbehandling med metformin

Canagliflozin blev evalueret i kombination med metformin som indledende kombinationsbehandling hos patienter med type 2-diabetes uden diæt og motion. Canagliflozin 100 mg og canagliflozin 300 mg i kombination med metformin XR resulterede i en statistisk signifikant større forbedring i HbA_{1c} sammenlignet med de respektive canagliflozindoser (100 mg og 300 mg) alene eller metformin XR alene (tabel 8).

Tabel 8: Resultater fra 26 ugers aktivt kontrolleret klinisk studie af canagliflozin som indledende kombinationsbehandling med metformin*

Effekt-parameter	**Metformin XR (N = 237)**	**Canagliflozin 100 mg (N = 237)**	**Canagliflozin 300 mg (N = 238)**	**Canagliflozin 100 mg + metformin XR (N = 237)**	**Canagliflozin 300 mg + metformin XR (N = 237)**
HbA_{1c} (%)					
Baseline (gennemsnit)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Ændring fra baseline (justeret gennemsnits-ændring)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Forskel ift. canagliflozin 100 mg (justeret gennemsnitstal) (95 % CI) †				-0,40‡ (-0,59; -0,21)	

Forskel ift. canagliflozin 300 mg (justeret gennemsnitstal) (95 % CI) †					-0,36‡ (-0,56; -0,17)
Forskel ift. metformin XR (justeret gennemsnitstal) (95 % CI) †		-0,06‡ (-0,26; 0,13)	-0,11‡ (-0,31; 0,08)	-0,46‡ (-0,66; -0,27)	-0,48‡ (-0,67; -0,28)
Procentdel patienter der opnåede HbA_{1c} < 7 %	43	39	43	50§§	57§§
Legemsvægt					
Baseline (gennemsnit) i kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% ændring fra baseline (justeret gennemsnits-ændring)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Forskel ift. metformin XR (justeret gennemsnitstal) (95 % CI)†		-0,9§§ (-1,6; -0,2)	-1,8§ (-2,6; -1,1)	-1,4‡ (-2,1; -0,6)	-2,1‡ (-2,9; -1,4)

* Intent-to-treat-population
† Least squares mean justeret for kovarianter, inklusive værdi ved baseline og stratifikationsfaktor
‡ Justeret p = 0,001
§ Justeret p < 0,01
§§ Justeret p < 0,05

Særlige populationer

I tre studier, der blev udført med særlige populationer (ældre patienter, patienter med eGFR på 30 ml/min/1,73 m^2 til < 50 ml/min/1,73 m^2 og patienter med kardiovaskulær sygdom eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom), blev patienternes igangværende stabile diabetesbehandling (diæt, monoterapi eller kombinationsbehandling) suppleret med canagliflozin.

Ældre
I alt 714 patienter i alderen ≥ 55 til ≤ 80 år (227 patienter i alderen 65 op til 75 år og 46 patienter i alderen 75 til ≤ 80 år) med utilstrækkelig glykæmisk kontrol med den igangværende diabetesbehandling (glucosesænkende lægemidler og/eller kost og motion) deltog i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 26 ugers varighed. Der observeredes statistisk signifikante (p < 0,001) ændringer fra baseline HbA_{1c} i forhold til placebo på -0,57 % og -0,70 % for henholdsvis 100 mg en gang dagligt og 300 mg en gang dagligt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Patienter med eGFR på 45 ml/min/1,73 m^2 til < 60 ml/min/1,73 m^2
I en puljet analyse af patienter (N = 721) med eGFR 45 ml/min/1,73 m^2 til < 60 ml/min/1,73 m^2 ved baseline gav canagliflozin en klinisk betydningsfuld reduktion i HbA_{1c} på -0,47 % for canagliflozin 100 mg og -0,52 % for canagliflozin 300 mg sammenlignet med placebo. Patienter med eGFR 45 ml/min/1,73 m^2 til < 60 ml/min/1,73 m^2 ved baseline, der blev behandlet med canagliflozin 100 mg eller 300 mg, udviste gennemsnitlige forbedringer i procentvis ændring i legemsvægt på hhv. -1,8 % og -2,0 % i forhold til placebo.

Størstedelen af patienterne med eGFR 45 ml/min/1,73 m^2 til < 60 ml/min/1,73 m^2 ved baseline blev

behandlet med insulin og/eller et sulfonylurinstof (85 % [614/721]). I overensstemmelse med den forventede hyppigere forekomst af hypoglykæmi, når et lægemiddel, som ikke er forbundet med hypoglykæmi, føjes til insulin og/eller sulfonylurinstof, blev der set et øget antal hypoglykæmiske episoder/hændelser, når canagliflozin blev føjet til insulin og/eller et sulfonylurinstof (se pkt. 4.8).

Fastende plasmaglucose

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

Postprandial glucose

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

Legemsvægt

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

Hos en delmængde af patienterne (N = 208) fra det aktivt kontrollerede studie med dualbehandling med metformin, som fik udført DXA-scanning (dual-energy x-ray absorptiometry) og abdominal CT-scanning (computertomografi) til evaluering af kroppens vævssammensætning, blev det påvist, at ca. to tredjedele af vægttabet med canagliflozin skyldtes tab af fedtmasse med lige store tab af visceralt og abdominalt subkutant fedt. 211 patienter fra det kliniske studie med ældre patienter deltog i et delstudie, der undersøgte kroppens sammensætning ved hjælp af DXA-analyse. Den viste, at ca. to tredjedel af vægttabet associeret med canagliflozin i forhold til placebo skyldtes tab af fedtmasse. Der sås ingen relevante ændringer i knogledensitet i trabekulære og kortikale områder.

Blodtryk

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

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

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

Kardiovaskulære resultater i CANVAS-programmet

Effekten af canagliflozin på kardiovaskulære hændelser hos voksne med type 2-diabetes med etableret kardiovaskulær sygdom eller med risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom (to eller flere risikofaktorer) blev evalueret i CANVAS-programmet (integreret analyse af CANVAS- og CANVAS-R-studierne). Disse studier var multicenter, multinationale, randomiserede, dobbeltblinde, med parallelle grupper med sammenlignelige kriterier for inklusion og eksklusion og patientpopulationer. CANVAS-programmet sammenlignede risikoen for at opleve en alvorlig kardiovaskulær bivirkning (MACE), defineret som bestående af kardiovaskulær død, ikkedødeligt myokardieinfarkt og ikkedødeligt slagtilfælde, mellem canagliflozin og placebo på baggrund af standardbehandlinger af diabetes og aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom.

I CANVAS blev forsøgspersonerne vilkårligt tildelt canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg eller matchende placebo 1:1:1. I CANVAS-R blev forsøgspersonerne vilkårligt tildelt canagliflozin 100 mg eller matchende placebo 1:1, og titrering til 300 mg var tilladt (baseret på tolerabilitet og glykæmiske behov) efter uge 13. Samtidige antidiabetiske og aterosklerotiske behandlinger kunne justeres i henhold til standardbehandlingen af disse sygdomme.

I alt blev 10.134 patienter behandlet (4.327 i CANVAS og 5.807 i CANVAS-R; sammenlagt 4.344 blev vilkårligt tildelt placebo og 5.790 canagliflozin) med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på 149 uger (223 uger i CANVAS og 94 uger i CANVAS-R). Vital status blev opnået for 99,6 % af forsøgspersonerne på tværs af studierne. Gennemsnitsalderen var 63 år, og 64 % var mænd. Seksogtreds procent af forsøgspersonerne havde en anamnese med etableret kardiovaskulær sygdom, med 56 % med en anamnese med koronar hjertesygdom, 19 % med cerebrovaskulær sygdom og 21 % med perifer vaskulær sygdom; 14 % havde en anamnese med hjertesvigt.

Gennemsnitlig HbA_{1c} ved baseline var 8,2 %, og den gennemsnitlige varighed af diabetes var 13,5 år.

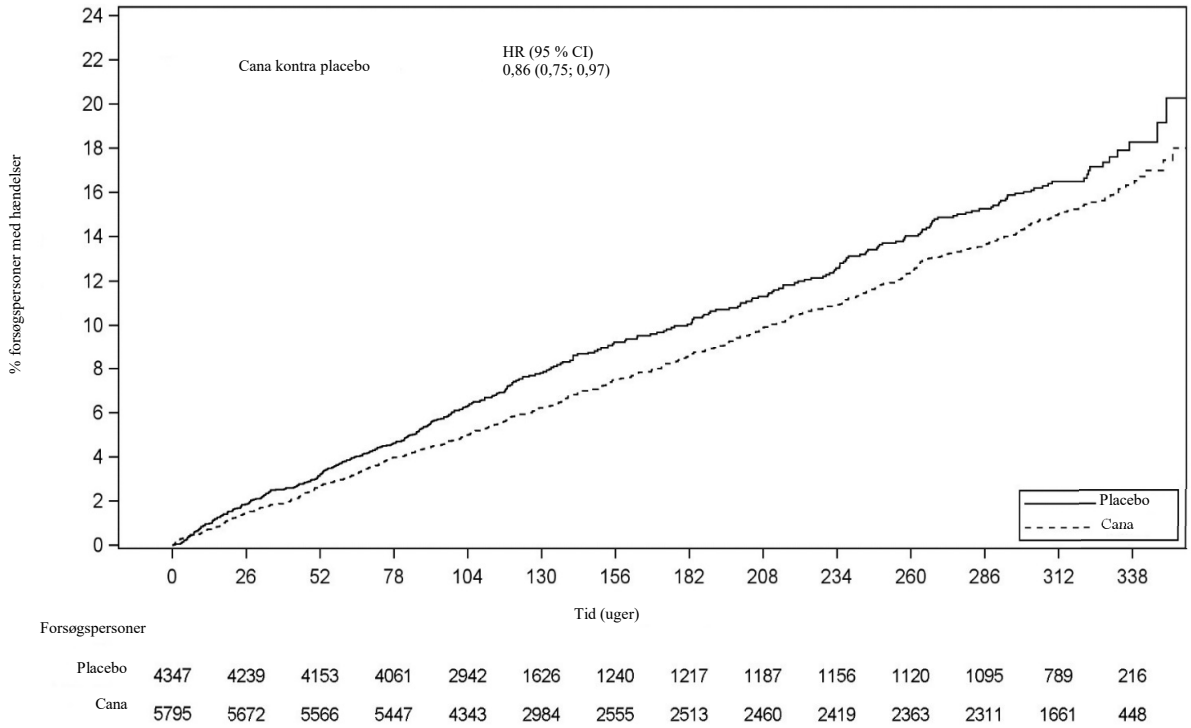
Baseline-nyrefunktion var normal eller lettere nedsat hos 80 % af patienterne og moderat nedsat hos 20 % af patienterne (gennemsnitlig eGFR 77 ml/min/1,73 m^2). Ved baseline blev patienterne behandlet med et eller flere antidiabetiske lægemidler, herunder metformin (77 %), insulin (50 %) og sulfonylurinstof (43 %).

Det primære endepunkt i CANVAS-programmet var tiden frem til første forekomst af en MACE. Sekundære endepunkter inden for en sekventiel, betinget hypoteseprøvning var død af en hvilken som helst årsag og kardiovaskulær død.

Patienter i de puljede canagliflozin-grupper (puljet analyse af canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og canagliflozin titreret op fra 100 mg til 300 mg) havde en lavere forekomst af MACE sammenlignet med placebo: 2,69 *versus* 3,15 patienter pr. 100 patientår (HR i den puljede analyse: 0,86; 95 % CI (0,75; 0,97).

Baseret på Kaplan-Meier-kurven over første forekomst af MACE, vist herunder, blev reduktionen i MACE i canagliflozin-gruppen observeret allerede i uge 26 og blev opretholdt i hele den resterende periode af studiet (se figur 1).

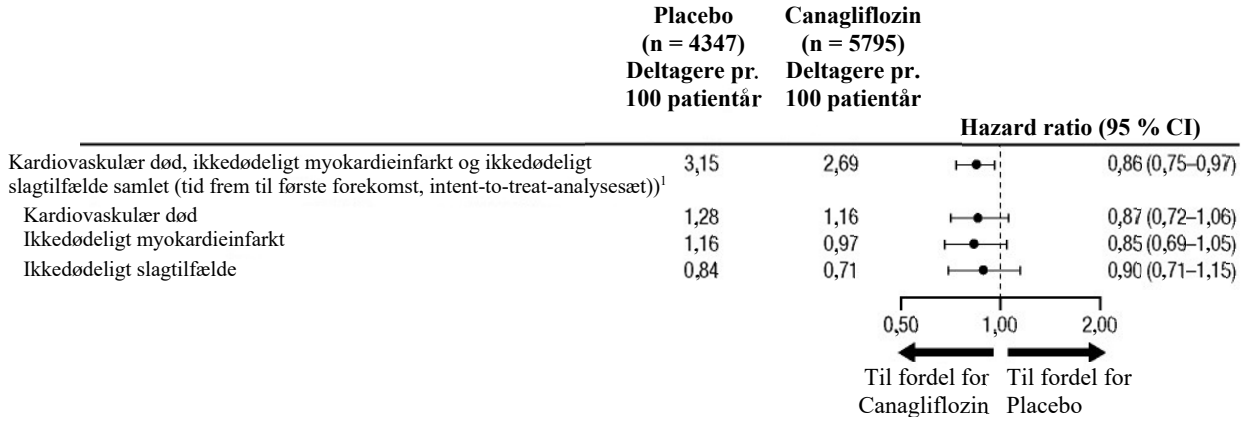
Figur 1: Tid til første forekomst af MACE



Der var 2.011 patienter med eGFR 30 til < 60 ml/min/1,73 m^2. MACE-fundene i denne undergruppe var forenelige med de samlede fund.

Hver enkelt MACE-komponent bidrog positivt til den samlede sammensætning som vist i figur 2. Resultaterne for doserne med 100 mg og 300 canagliflozin var forenelige med resultaterne for grupperne med kombinerede doser.

Figur 2: Behandlingseffekt for det primære sammensatte endepunkt og dets komponenter



[1] P-værdi for overlegenhed (2-sidet) = 0,0158.

<u>Død af en hvilken som helst årsag</u>

I den kombinerede canagliflozin-gruppe var HR for død af en hvilken som helst årsag versus placebo 0,87 (0,74; 1,01).

<u>Indlæggelseskrævende hjertesvigt</u>

Canagliflozin reducerede risikoen for indlæggelseskrævende hjertesvigt sammenlignet med placebo (HR: 0,67; 95 % CI (0,52; 0,87)).

Renale endepunkter

I CANVAS-programmet var HR 0,53 (95 % CI: 0,33; 0,84) for canagliflozin (0,15 hændelser pr. 100 patientår) kontra placebo (0,28 hændelser pr. 100 patientår) for tid til første konstaterede nefropatiske hændelse (fordobling af serumkreatinin, behov for dialyse og død som følge af nyresygdom). Desuden reducerede canagliflozin udviklingen af albuminuri med 25,8 % kontra 29,2 % for placebo (HR: 0,73; 95 % CI: 0,67; 0,79) hos patienter med normo- eller mikroalbuminuri ved baseline.

Canagliflozin 100 mg er også undersøgt hos voksne med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom med estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) 30 til < 90 ml/min/1,73 m^2 og albuminuri (kreatinin > 33,9 til 565,6 mg/mmol). Der foreligger ingen oplysninger for denne patientpopulation vedrørende fastdosiskombinationen canagliflozin/metformin.

Metformin

Det prospektive randomiserede studie (UKPDS) har påvist langtidsfordelene ved intensiv glykæmisk kontrol ved type 2-diabetes. En analyse af resultaterne for overvægtige patienter behandlet med metformin efter svigt af diæt alene viste:

- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for enhver diabetesrelateret komplikation i metformin-gruppen (29,8 hændelser/1.000 patientår) *versus* diæt alene (43,3 hændelser/1.000 patientår), p = 0,0023, og *versus* de samlede grupper, der fik monoterapi med et sulfonylurinstof eller insulin (40,1 hændelser/1.000 patientår), p = 0,0034
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for enhver diabetes-relateret mortalitet: metformin 7,5 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1.000 patientår, p = 0,017
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for samlet mortalitet: metformin (13,5 hændelser/1.000 patientår) *versus* diæt alene (20,6 hændelser/1.000 patientår), p = 0,011, og *versus* de samlede grupper, der fik monoterapi med et sulfonylurinstof eller insulin 18,9 hændelser/1.000 patientår (p = 0,021)
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1.000 patientår, (p = 0,01)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om atfremlægge resultaterne af studier med Vokanamet i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Vokanamet

Bioækvivalensstudier med raske forsøgspersoner har påvist, at Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg og 150 mg/1.000 mg kombinationstabletter er bioækvivalente med samtidig administration af de tilsvarende doser af canagliflozin og metformin som separate tabletter.

Administration af Vokanamet 150 mg/1.000 mg i forbindelse med et måltid ændrede ikke ved den samlede eksponering for canagliflozin. Der sås ingen ændringer i metformins AUC, mens metformins maksimale plasmakoncentration faldt med 16 % ved samtidig fødeindtagelse. For begge komponenter observeredes en forsinkelse i maksimal plasmakoncentration (2 timer for canagliflozin og 1 time for metformin) efter fødeindtagelse. Disse forandringer har sandsynligvis ingen klinisk relevans. Eftersom det anbefales, at metformin administreres i forbindelse med et måltid for at reducere incidensen af gastrointestinale bivirkninger, bør Vokanamet ligeledes indtages i forbindelse med et måltid for at reducere den gastrointestinale intolerans associeret med metformin.

Canagliflozin

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

Absorption

Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed af canagliflozin er ca. 65 %. Administration i forbindelse med et måltid med højt fedtindhold påvirkede ikke canagliflozins farmakokinetik, og canagliflozin kan således indtages alene eller i forbindelse med et måltid (se pkt. 4.2).

Fordeling

Canagliflozins gennemsnitlige fordelingsvolumen (V_d) ved steady state efter en enkelt intravenøs infusion til raske forsøgspersoner var 83,5 liter, hvilket tyder på omfattende fordeling i væv. Canagliflozin bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner (99 %), primært til albumin. Proteinbindingen er uafhængig af canagliflozins plasmakoncentration. Plasmaproteinbindingen ændres ikke i væsentlig grad hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation

Canagliflozin udskilles hovedsageligt via *O*-glukuronidering, og det glukuronideres især af UGT1A9 og UGT2B4 til to inaktive *O*-glukuronid-metabolitter. Hos mennesket er CYP3A4-medieret (oxidativ) metabolisme af canagliflozin minimal (ca. 7 %).

I *in vitro*-studier udvirkede canagliflozin hverken hæmning af CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8 eller CYP2C9 eller induktion af CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6 eller CYP3A4 i koncentrationer over det terapeutiske niveau. Der sås ingen klinisk relevant *in vivo*-påvirkning på CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Elimination

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

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

Canagliflozin er et stof med lav clearance. Den gennemsnitlige systemiske clearance er ca. 192 ml/min hos raske forsøgspersoner efter intravenøs administration.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion
Et åbent enkeltdosisstudie evaluerede de farmakokinetiske egenskaber af canagliflozin 200 mg hos forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (klassificeret ved hjælp af CrCl ud fra

Cockroft-Gaults formel) sammenlignet med raske forsøgspersoner. Studiet omfattede 8 personer med normal nyrefunktion (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 personer med let nedsat nyrefunktion (CrCl 50 til < 80 ml/min), 8 personer med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30 til < 50 ml/min) og 8 personer med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) samt 8 personer med nyresygdom i terminalstadiet, som var i hæmodialyse.

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

Canagliflozin blev kun fjernet i ubetydelig grad ved hæmodialyse.

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

Disse forskelle vurderes ikke at have klinisk relevans.

Ældre
Alder har ikke en klinisk relevant indvirkning på canagliflozins farmakokinetik ud fra en farmakokinetisk populationsanalyse (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Pædiatrisk population
Et pædiatrisk fase 1-studie undersøgte canagliflozins farmakokinetik og farmakodynamik hos børn og unge ≥ 10 til < 18 år med type 2 diabetes mellitus. Det observerede farmakokinetiske og farmakodynamiske respons stemte overens med det, der sås hos voksne forsøgspersoner.

Andre særlige populationer

Farmakogenetik
Både UGT1A9 og UGT2B4 udviser genetisk polymorfisme. I en puljet analyse af kliniske data sås stigninger i canagliflozins AUC på 26 % hos UGT1A9*1/*3-bærere og på 18 % hos UGT2B4*2/*2-bærere. Disse stigninger i eksponeringen for canagliflozin forventes ikke at være klinisk relevante. Virkningen af at være homozygot (UGT1A9*3/*3, hyppighed < 0,1 %) er sandsynligvis mere markant, men den er ikke undersøgt.

Ud fra en farmakokinetisk populationsanalyse har køn, race/etnisk baggrund eller body mass index ingen klinisk relevant indvirkning på canagliflozins farmakokinetik.

Metformin

<u>Absorption</u>

Efter oral administration af en tablet med metforminhydrochlorid blev C_{max} nået inden for ca. 2,5 time (T_{max}). Den absolutte biotilgængelighed af en tablet med 500 mg eller 850 mg metforminhydrochlorid er ca. 50-60 % hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis blev der genfundet en ikke-absorberet fraktion i fæces på 20-30 %.

Efter oral administration er absorptionen af metformin mættelig og ufuldstændig. Det antages, at absorptionen af metformin er non-lineær.

Ved de anbefalede metformin-doser og doseringsskemaer nås steady state-plasmakoncentration i løbet af 24-48 timer, og den ligger generelt under 1 mikrogram/ml. I kontrollerede kliniske studier oversteg C_{max} ikke 5 mikrogram/ml selv ved de højeste doser.

Fødeindtagelse nedsætter omfanget af og medfører en mindre forsinkelse i absorption af metformin. Efter oral administration af en 850 mg tablet observeres 40 % lavere maksimal plasmakoncentration, 25 % fald i AUC og 35-minutters forlængelse af tid til maksimal plasmakoncentration. Den kliniske relevans af disse fund er ikke afklaret.

Fordeling

Bindingen til plasmaprotein er ubetydelig. Metformin optages i erytrocytter. Peak-værdier i blod er lavere end i plasma og nås på omtrent samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige V_d lå mellem 63 og 276 l.

Biotransformation

Metformin udskilles uomdannet i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesket.

Elimination

Renal clearance af metformin er > 400 ml/min, hvilket tyder på, at metforminhydrochlorid elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid ca. 6,5 timer.

Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat svarende til kreatininclearance, og dermed er eliminationshalveringstiden forlænget, hvilket fører til øgede plasmaniveauer af metformin.

Pædiatrisk population

Enkeltdosisstudie: Efter enkeltdoser på 500 mg metforminhydrochlorid udviste pædiatriske patienter en farmakokinetisk profil svarende til profilen hos raske voksne.

Studie med gentagne doser: Der foreligger kun data fra et enkelt studie. Efter gentagne doser på 500 mg to gange dagligt i 7 dage til pædiatriske patienter blev C_{max} og AUC_{0-t} reduceret med hhv. ca. 33 % og 40 % sammenlignet med voksne diabetikere, der fik gentagne doser på 500 mg to gange dagligt i 14 dage. Da dosis titreres individuelt ud fra glykæmisk kontrol, har dette begrænset klinisk relevans.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Canagliflozin

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

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

I et embryo-føtalt udviklingsstudie hos rotter sås forsinket ossifikation af metatarsalknogler ved systemisk eksponering for doser, der var henholdsvis 73 gange og 19 gange større end den kliniske eksponering ved doser på 100 mg og 300 mg. Det vides ikke, om forsinkelser i ossifikation kan tilskrives canagliflozins observerede virkninger på calciumhomeostasen hos voksne rotter.

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie medførte canagliflozin administreret til hunrotter fra 6. drægtighedsdag til dag 20 under diegivningen nedsat legemsvægt hos afkom af begge køn ved doser

på > 30 mg/kg/dag, der var toksiske for moderdyret (eksponering for ≥ 5,9 gange human eksponering for canagliflozin ved MRHD). Maternel toksicitet var begrænset til nedsat øgning af legemsvægten.

Et studie med unge rotter, der fik canagliflozin postnatalt fra dag 21 til dag 90, viste ingen øget følsomhed sammenlignet med de virkninger, der var observeret hos voksne rotter. Der sås dog dilatation af nyrebækkenet med et niveau for ingen observeret effekt (NOEL) efter eksponering for henholdsvis 2,4 gange og 0,5 gange den kliniske eksponering ved doser på 100 mg og 300 mg, og det var ikke fuldt reversibelt inden for restitutionsperioden på ca. 1 måned. Vedvarende nyrefund hos unge rotter kan efter al sandsynlighed tilskrives, at rottenyrer under udvikling har en nedsat evne til at håndtere de øgede urinmængder relateret til canagliflozin, eftersom nyrefunktionens modning hos rotter fortsætter, til de er 6 uger gamle.

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

Metformin

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og fertilitet.

Miljørisikovurdering: Der forventes ingen miljøpåvirkning fra klinisk anvendelse af de to aktive stoffer canagliflozin og metformin i Vokanamet.

Canagliflozin/metformin

I et embryo/føtalt udviklingsstudie hos rotter medførte metformin som monoterapi (300 mg/kg/dag) manglende/ufuldstændig ossifikation, mens canagliflozin som monoterapi (60 mg/kg/dag) ikke havde nogen virkninger. Efter administration af canagliflozin/metformin i doser på 60/300 mg/kg/dag (niveauer på hhv. 11 og 13 gange den kliniske eksponering for canagliflozin og metformin ved doser på 300/2.000 mg) var virkningerne mere udtalte end med metformin alene.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Vokanamet 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Macrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talcum
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

Macrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talcum
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Macrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talcum
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

Macrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talcum
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholder med børnesikret lukke, forsegling og tørremiddel.
Beholderne indeholder 20 eller 60 filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelser:
1 x 20 filmovertrukne tabletter

1 x 60 filmovertrukne tabletter
Multipakning indeholdende 180 (3 x 60) filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Vokanamet 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/14/918/001 (20 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/002 (60 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/003 (180 filmovertrukne tabletter)

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/14/918/004 (20 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/005 (60 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/006 (180 filmovertrukne tabletter)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/14/918/007 (20 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/008 (60 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/009 (180 filmovertrukne tabletter)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/14/918/010 (20 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/011 (60 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/012 (180 filmovertrukne tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. april 2014
Dato for seneste fornyelse: 18. december 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lgæemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
canagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
20 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 filmovertrukne tabletter)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg – 20 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg – 60 filmovertrukne tabletter)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 filmovertrukne tabletter)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg – 20 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg – 60 filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERENS ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
canagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
20 filmovertrukne tabletter
60 filmovertruknet tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 filmovertrukne tabletter)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg – 20 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg – 60 filmovertrukne tabletter)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 filmovertrukne tabletter)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg – 20 filmovertrukne tabletter)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg – 60 filmovertrukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL MULTIPAKNING BESTÅENDE AF 3 PAKNINGER (INKLUSIVE BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
canagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
Multipakning: 180 (3 pakninger a 60) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL 1 MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
canagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
60 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning med 3 beholdere, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERENS ETIKET, DEL AF MULTIPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
canagliflozin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
Hver tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
60 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning med 3 beholdere, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Vokanamet 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

canagliflozin/metforminhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

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

1. Virkning og anvendelse

Vokanamet indeholder to forskellige aktive stoffer, canagliflozin og metformin. Det er to lægemidler, der virker på hver sin måde med henblik på at sænke blodsukkeret (blodglucose), og som kan medvirke til at forebygge hjertesygdom hos voksne med type 2-diabetes.

Dette lægemiddel kan bruges alene eller sammen med andre lægemidler, som du kan anvende til behandling af type 2-diabetes (f.eks. insulin, en DPP-4-hæmmer [f.eks. sitagliptin, saxagliptin eller linagliptin], et sulfonylurinstof [f.eks. glimepirid eller glipizid] eller pioglitazon) for at sænke blodsukkeret. Måske får du allerede et eller flere af disse midler mod type 2-diabetes. Vokanamet anvendes, når blodsukkeret ikke er velkontrolleret med metformin alene eller sammen med andre midler mod diabetes. Hvis du allerede tager både canagliflozin og metformin som adskilte tabletter, kan Vokanamet erstatte disse med en enkelt tablet.

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

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

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

Tag ikke Vokanamet
- hvis du er allergisk over for canagliflozin, metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i

Vokanamet (angivet i punkt 6)
- hvis du har leverproblemer
- hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion
- hvis du har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktatacidose (se "Risiko for laktatacidose" nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtagtig lugt
- hvis du har en alvorlig infektion
- hvis du har mistet meget vand fra kroppen (er dehydreret), f.eks. på grund af langvarig eller alvorlig diaré, eller hvis du har kastet op flere gange i træk
- hvis du har et insulintilfælde med diabetisk prækoma
- hvis du for nylig har haft et hjerteanfald eller har alvorlige kredsløbsproblemer, for eksempel 'shock', eller vejrtrækningsbesvær
- hvis dit alkoholforbrug er for højt (enten i det daglige eller i perioder)
- hvis du har eller for nyligt har haft hjertesvigt.

Advarsler og forsigtighedsregler
Risiko for laktatacidose
Vokanamet kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktatacidose, især hvis dine nyrer ikke fungerer korrekt. Risikoen for at udvikle laktatacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel - se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom).
Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

Kontakt straks din læge for yderligere instruktioner, hvis:
- Det vides, at du lider af en genetisk arvelig sygdom, der påvirker mitokondrierne (de energiproducerende komponenter i cellerne), såsom mitokondriel encefalopati, myopati, laktatacidose og slagtilfælde-lignende episoder (MELAS)-syndrom eller maternel arvelig diabetes og døvhed (MIDD).
- Du har fremkomst af eller forværring af følgende symptomer efter at have påbegyndt behandling med et lægemiddel indeholdende metformin, såsom Vokanamet: krampeanfald, nedsatte kognitive evner, vanskeligheder med kropsbevægelser, muskelsmerter eller -svaghed, symptomer, der indikerer nerveskader (f.eks. smerte eller følelsesløshed), migræne og døvhed.

Stop midlertidigt med at tage Vokanamet, hvis du har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

Stop med at tage Vokanamet og kontakt omgående en læge eller tag til det nærmeste hospital, hvis du får en eller flere af nedenstående symptomer på laktatacidose, da denne tilstand kan føre til koma.
Symptomerne på laktatacidose omfatter:
- opkastning
- mavesmerter
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls.

Laktatacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Vokanamet og under behandlingen:

- for at få at vide, hvad du kan gøre for at forebygge dehydrering (se punkt 4 angående tegn på dehydrering)
- hvis du har type 1-diabetes, da Vokanamet ikke må anvendes til at behandle denne sygdom
- hvis du taber dig meget hurtigt, får kvalme eller kaster op, får mavesmerter, er voldsomt tørstig, trækker vejret hurtigt og dybt, er forvirret, er usædvanligt søvnig eller træt, din ånde lugter sødligt, du har en sødlig eller metallisk smag i munden, eller din urin eller sved lugter anderledes. I disse tilfælde skal du omgående søge læge eller tage til det nærmeste hospital. Symptomerne kan være tegn på "diabetisk ketoacidose", som er en sjælden men alvorlig og somme tider livstruende komplikation, du kan få ved sukkersyge på grund af forhøjet niveau af "ketonstoffer" i urinen eller blodet. Dette kan påvises i laboratorieanalyser. Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan øges, hvis du faster i længere tid, har et stort alkoholforbrug, er dehydreret, pludseligt nedsætter insulindosis eller får et større insulinbehov på grund af en større operation eller alvorlig sygdom
- hvis du skal have et større kirurgisk indgreb eller en behandling der kræver længerevarende faste, skal du spørge din læge om du skal stoppe med at tage Vokanamet og hvornår du skal starte igen.
- hvis du nogensinde har haft en alvorlig hjertesygdom eller et slagtilfælde
- hvis du får medicin til at sænke blodtrykket (antihypertensiva), eller hvis du nogensinde har haft lavt blodtryk (hypotension). Du kan finde yderligere oplysninger nedenfor under "Brug af anden medicin sammen med Vokanamet"
- hvis du har fået foretaget amputation af en underekstremitet
- det er vigtigt, at du regelmæssigt kontrollerer dine fødder og overholder de retningslinjer for fodpleje og passende væskeindtagelse, som du får af lægen eller sygeplejersken. Du skal straks fortælle det til din læge, hvis du opdager sår eller misfarvninger, eller hvis du oplever ømhed eller smerter i fødderne. Visse studier peger på, at det at tage canagliflozin kan bidrage til risikoen for amputation af en underekstremitet (primært amputation af tå og mellemfod)
- kontakt øjeblikkeligt lægen, hvis du oplever en kombination af smerter, ømhed, rødme eller hævelse af kønsdelene eller i området mellem kønsdelene og anus med feber eller generel utilpashed. Disse symptomer kan være tegn på en sjælden, men alvorlig og muligvis livstruende infektion (såkaldt nekrotiserende fasciitis i mellemkødet eller Fourniers gangræn), der ødelægger vævet under huden. Fourniers gangræn skal behandles øjeblikkeligt
- hvis du har tegn på en svampeinfektion i kønsorganerne såsom irritation, kløe, usædvanligt udflåd eller lugt.
- hvis du har en alvorlig nyre- eller urinvejsinfektion med feber. Lægen kan bede dig om at stoppe med at tage Vokanamet, indtil du er rask.

Nyrefunktion
Du vil få undersøgt din nyrefunktion ved hjælp af en blodprøve, før du begynder at tage og under behandling med Vokanamet. Din læge vil kontrollere din nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, og/eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

Operation
Hvis du skal have en større operation, skal du stoppe med at tage Vokanamet under indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Vokanamet, og hvornår du kan genoptage den igen.

Din læge vil tage stilling til, om du har behov for anden behandling til at kontrollere blodsukkeret, mens du holder pause med Vokanamet. Det er vigtigt, at du følger lægens anvisninger nøje.

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

Børn og unge
Børn og unge under 18 år må normalt ikke få Vokanamet, da der ikke foreligger data fra sådanne patienter.

Brug af anden medicin sammen med Vokanamet
Hvis du skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i dit blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage Vokanamet forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Vokanamet, og hvornår du kan genoptage den igen.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det skyldes, at Vokanamet kan påvirke behandlingen med anden medicin, og anden medicin kan påvirke behandlingen med Vokanamet. Du skal eventuelt have kontrolleret dit blodsukker eller din nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre din dosis af Vokanamet. Det er især vigtigt, at du nævner følgende:

- insulin eller et sulfonylurinstof (f.eks. glimepirid eller glipizid) mod diabetes – i så fald vil lægen måske nedsætte din dosis for at undgå, at dit blodsukker bliver alt for lavt (hypoglykæmi)
- vanddrivende lægemidler (diuretika)
- perikon (naturlægemiddel mod depression)
- carbamazepin, phenytoin eller phenobarbital (midler til kontrol af epilepsi)
- lithium (lægemiddel til behandling af bipolar lidelse)
- efavirenz eller ritonavir (midler til at behandle hiv-infektion)
- rifampicin (antibiotikum til at behandle tuberkulose)
- colestyramin (middel til at nedsætte blodets indhold af kolesterol). Se punkt 3 under "Sådan skal du tage Vokanamet"
- digoxin eller digitoxin (midler mod visse hjerteproblemer). Du skal måske have målt blodets indhold af digoxin eller digitoxin, hvis du tager disse midler sammen med Vokanamet
- dabigatran (blodfortyndende middel, der nedsætter risikoen for blodpropper)
- medicin, der indeholder alkohol. Se afsnittet ”Vokanamet og alkohol”
- cimetidin (medicin mod mavebesvær)
- kortikosteroider (bruges ved en lang række tilstande som f.eks. svære betændelseslignende tilstande i huden eller astma), der indtages gennem munden, gives som injektion eller inhaleres
- beta-2-agonister (såsom salbutamol eller terbutalin) mod astma
- lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID’er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib)
- visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister).

Brug af Vokanamet sammen med alkohol
Du skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens du er i behandling med Vokanamet, da det kan øge risikoen for laktatacidose (se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Graviditet og amning
Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Canagliflozin, et af stofferne i Vokanamet, må normalt ikke anvendes under graviditet. Tal med din læge, så snart du ved, at du er gravid, om, hvordan du bedst kan kontrollere dit blodsukker uden Vokanamet.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed
Vokanamet påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er dog forekommet svimmelhed og uklarhed, som kan påvirke din evne til at køre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

Hvis du tager Vokanamet sammen med visse andre midler mod diabetes, såkaldte sulfonylurinstoffer

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

Vokanamet indeholder natrium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Vokanamet

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

Så meget skal du tage
- Dosis af Vokanamet er 1 tablet 2 gange dagligt.
- Hvilken styrke af Vokanamet, du skal tage, afhænger af din tilstand og af, hvilken mængde canagliflozin og metformin du har behov for til at kontrollere blodsukkeret.
- Din læge vil ordinere den styrke, der passer bedst til dig.

Sådan skal du tage medicinen
- Synk tabletten hel med vand.
- Det er bedst at tage tabletten i forbindelse med et måltid. Derved mindskes risikoen for mavebesvær.
- Forsøg at tage tabletten til samme tid hver dag. Så kan du lettere huske at tage den.
- Hvis din læge har foreskrevet dette lægemiddel sammen med et middel til sænkning af kolesteroltallet, såsom colestyramin, skal du tage Vokanamet mindst 1 time før eller 4-6 timer efter det kolesterolsænkende lægemiddel.

Din læge kan ordinere Vokanamet sammen med et andet glucosesænkende lægemiddel. Husk at tage alle lægemidler efter lægens anvisninger, så du opnår de bedste resultater for dit helbred.

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

Hvis du har taget for mange Vokanamet
Da Vokanatmet indeholder metformin, kan du opleve laktatacidose, hvis du har taget for meget af dette lægemiddel. Hvis det sker, kan du have brug for omgående hospitalsbehandling, da laktatacidose kan føre til koma. Symptomerne på laktatacidose omfatter opkastning, mavepine, muskelkramper, almen utilpashed med udpræget træthed eller vejrtrækningsbesvær. Yderligere symptomer omfatter nedsat kropstemparatur og hjerteslag. Stop omgående med at tage dette lægemiddel, og kontakt straks lægen eller nærmeste hospital (se punkt 2). Medbring medicinpakningen.

Hvis du har glemt at tage Vokanamet
- Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det er tid til næste dosis, skal du springe den glemte dosis over
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis

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

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage Vokanamet og kontakt omgående din læge eller tag til det nærmeste hospital, hvis du får en af følgende alvorlige bivirkninger:

Alvorlig allergisk reaktion (sjælden - kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer)
Mulige tegn på en alvorlig allergisk reaktion kan omfatte:
- hævelser af ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, som kan gøre det vanskeligt at trække vejret eller synke.

Laktatacidose (meget sjælden - kan berøre op til 1 ud af 10.000 personer)
Vokanamet kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktatacidose (se afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler"). Hvis dette sker for dig, skal du **stoppe med at tage Vokanamet og omgående kontakte din læge eller tage til det nærmeste hospital**, da laktatacidose kan føre til koma.

Diabetisk ketoacidose (sjælden - kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer)
Symptomerne på diabetisk ketoacidose (se også punkt 2) er:
- forhøjet niveau af "ketonstoffer" i urinen eller blodet
- hurtigt vægttab
- kvalme eller opkastning
- mavesmerter
- voldsom tørst
- hurtig og dyb vejrtrækning
- forvirring
- usædvanlig søvnighed eller træthed
- din ånde lugter sødligt, du har en sødlig eller metallisk smag i munden, eller din urin eller sved lugter anderledes.

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

Dehydrering (ikke almindelig - kan berøre op til 1 ud af 100 personer)
- væsketab fra kroppen. Det forekommer oftere hos ældre (over 75 år), personer med nyreproblemer og personer, der får vanddrivende medicin (diuretika).
  Mulige tegn på dehydrering:
  - følelse af at være uklar eller svimmel
  - besvimelse, svimmelhed eller følelse af at besvime, når du rejser dig op
  - meget tør eller klæbrig mund, voldsom tørst
  - meget afkræftet eller træt
  - kun lidt eller ingen urin
  - hurtig puls.

Tal med lægen snarest muligt, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:
Hypoglykæmi (meget almindelig - kan berøre flere end 1 ud af 10 personer)
- lavt blodsukker (hypoglykæmi), – når dette lægemiddel tages sammen med insulin eller et sulfonylurinstof (såsom glimepirid eller glipizid).
  Mulige tegn på lavt blodsukker:
  - uskarpt syn
  - snurren i læberne
  - skælven, svedudbrud, blegt udseende
  - humørforandring, ængstelse eller forvirring.

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

Urinvejsinfektioner (almindelige, kan berøre op til 1 ud af 10 personer)
- Disse er tegn på en alvorlig infektion i urinvejene, f.eks.:
  - feber og/eller kulderystelser
  - brændende fornemmelse ved vandladning
  - smerter i ryggen eller siden.

Det forekommer ikke hyppigt, men du skal straks fortælle det til din læge, hvis du ser blod i urinen.

Andre bivirkninger, der er set ved behandling med canagliflozin alene:
Meget almindelige (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer)
- svampeinfektion i skeden.

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10 personer)
- udslæt eller rødme på penis eller forhuden (svampeinfektion)
- ændringer i vandladning (herunder hyppigere vandladning eller større urinmængde, akut trang til at lade vandet, natlig trang til at lade vandet)
- forstoppelse
- tørst
- kvalme
- blodprøver kan vise ændringer i blodets fedtindhold (kolesteroltal) og et øget antal røde blodlegemer i blodet (forhøjet hæmatokrit).

Ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)
- udslæt eller hudrødme, som kan være ledsaget af kløe og omfatte hævede områder i huden, udsivende væske eller blærer
- nældefeber
- blodprøver kan vise forandringer i nyrefunktionen (forhøjet kreatinin eller urinstof) eller forhøjet kalium
- blodprøver kan vise forhøjet indhold af fosfat i blodet
- knoglebrud
- nyresvigt (hovedsageligt som en konsekvens af et forhøjet væsketab fra kroppen)
- amputation af en underekstremitet (primært en tå) især hvis du har høj risiko for hjertesygdom
- forhudsforsnævring – problemer med at trække forhuden omkring penishovedet tilbage
- hudreaktioner efter eksponering for sollys.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke fastslås ud fra forhåndenværende data)
- nekrotiserende fasciitis i mellemkødet (Fourniers gangræn), en alvorlig bløddelsinfektion i kønsdelene eller området mellem kønsdelene og anus.

Bivirkninger, der er set ved behandling med metformin alene, og som ikke er beskrevet for canagliflozin:
- meget almindelig: kvalme, opkastning, diaré, mavepine og appetitmangel
- almindelig: en metallisk smag (smagsforstyrrelse), nedsat indhold af B_{12}-vitamin (kan give anæmi – lavt antal røde blodlegemer)
- meget sjældne: unormale prøver for leverfunktion, leverbetændelse (hepatitis) og kløe.

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

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

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vokanamet indeholder:

- Aktive stoffer: canagliflozin og metforminhydrochlorid.
  - Hver 50 mg/850 mg tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
  - Hver 50 mg/1.000 mg tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.
  - Hver 150 mg/850 mg tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 850 mg metforminhydrochlorid.
  - Hver 150 mg/1.000 mg tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletkerne: mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat.
  - Filmovertræk:
    - 50 mg/850 mg tabletter: macrogol 3350, polyvinylalkohol, talcum, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).
    - 50 mg/1.000 mg tabletter: macrogol 3350, polyvinylalkohol, talcum, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172).
    - 150 mg/850 mg tabletter: macrogol 3350, polyvinylalkohol, talcum, titandioxid (E171) og gul jernoxid (E172).
    - 150 mg/1.000 mg tabletter: macrogol 3350, polyvinylalkohol, talcum, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Vokanamet 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde, kapselformede, 20 mm lange tabletter præget med “CM” på den ene side og “358” på den anden side.
- Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter er beige, kapselformede, 21 mm lange tabletter præget med “CM” på den ene side og “551” på den anden side.
- Vokanamet 150 mg/850 mg filmovertrukne tabletter er lysegule, kapselformede, 21 mm lange tabletter præget med “CM” på den ene side og “418” på den anden side.
- Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter er lilla, kapselformede, 22 mm lange tabletter præget med “CM” på den ene side og “611” på den anden side.

Vokanamet fås i HDPE-beholdere med børnesikret lukke. Pakningsstørrelser: æsker med 20 og 60 tabletter og multipakninger med 180 tabletter (3 beholdere med 60 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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 ehf.
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

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
JNJ-SI-safety@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

Denne indlægssdeddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

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