

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vokanamet 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Vokanamet 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 50 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

#### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt” (se avsnitt 6).

### Vokanamet 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 50 mg kanagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

#### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt” (se avsnitt 6).

### Vokanamet 150 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 150 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

#### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt” (se avsnitt 6).

### Vokanamet 150 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 150 mg kanagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

#### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt” (se avsnitt 6).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

### Vokanamet 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Tabletten är rosa, kapselformad, 20 mm lång, filmdragerad och präglad med ”CM” på den ena sidan och ”358” på den andra sidan.

#### Vokanamet 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Tabletten är beige, kapselformad, 21 mm lång, filmdragerad och präglad med "CM" på den ena sidan och "551" på den andra sidan.

#### Vokanamet 150 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Tabletten är ljusgul, kapselformad, 21 mm lång, filmdragerad och präglad med "CM" på den ena sidan och "418" på den andra sidan.

#### Vokanamet 150 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Tabletten är lila, kapselformad, 22 mm lång, filmdragerad och präglad med "CM" på den ena sidan och "611" på den andra sidan.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Vokanamet är avsett för vuxna med diabetes mellitus typ 2 som tillägg till kost och motion:

- hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade på sin maximalt tolererade dos av metformin ensamt
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade med metformin och dessa läkemedel
- hos patienter som redan behandlas med en kombination av kanagliflozin och metformin som separata tabletter.

För studieresultat som gäller kombinationsbehandlingar, effekter på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser samt de populationer som studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

*Vuxna med normal njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR]  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

Doseringen av den glukossänkande behandlingen med Vokanamet bör individualiseras baserat på patientens nuvarande behandling, effekt och tolerabilitet med användning av den rekommenderade dagliga dosen på 100 mg eller 300 mg kanagliflozin utan att överskrida den maximalt rekommenderade dagliga dosen för oralt metformin.

*Till patienter vilka är otillräckligt kontrollerade på maximalt tolererbar dos med metformin*

Till patienter som inte är tillräckligt kontrollerade på metformin bör den rekommenderade startdosen med Vokanamet vara 50 mg kanagliflozin doserat två gånger dagligen samt metformindosen som redan tas eller den närmsta terapeutiskt lämpliga dosen. För patienter som tolererar en dos med Vokanamet som innehåller 50 mg kanagliflozin och som behöver striktare glykemisk kontroll, kan dosen ökas till Vokanamet innehållande 150 mg kanagliflozin två gånger dagligen (se nedan och avsnitt 4.4).

### Till patienter som byter från separata tabletter med kanagliflozin och metformin

Hos patienter som byter från separata tabletter med kanagliflozin och metformin bör Vokanamet sättas in med samma totala dygnsdos av kanagliflozin och metformin som redan tas, eller närmsta terapeutiskt lämpliga dos av metformin.

Dostitrering med kanagliflozin (tillägg till den optimala dosen av metformin) bör övervägas innan patienten övergår till Vokanamet.

Hos patienter som tolererar Vokanamet innehållande kanagliflozin 50 mg och vilka behöver striktare glykemisk kontroll, kan en ökning av dosen med Vokanamet innehållande kanagliflozin 150 mg övervägas.

Försiktighet bör iaktas vid dosökning av Vokanamet innehållande 50 mg kanagliflozin till 150 mg kanagliflozin till patienter  $\geq 75$  år, patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller till andra patienter hos vilka den initiala kanagliflozininducerade diuresen medför en risk (se avsnitt 4.4). Hos patienter med tecken på volymförlust rekommenderas att detta tillstånd korrigeras innan behandling med Vokanamet sätts in (se avsnitt 4.4).

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

### Speciella patientgrupper

#### Äldre ( $\geq 65$ år)

Eftersom metformin delvis elimineras via njurarna och äldre patienter är mer benägna att ha nedsatt njurfunktion, bör Vokanamet användas med försiktighet vid stigande ålder. Regelbunden kontroll av njurfunktionen är nödvändig för att hjälpa till att förhindra laktatacidos förknippad med metformin, särskilt hos äldre patienter. Risken för vätskebrist i samband med kanagliflozin bör beaktas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Nedsatt njurfunktion

Vokanamet är kontraindicerat hos patienter med allvarlig njursvikt (eGFR  $< 30$  ml/min) (se avsnitt 4.3).

Bedömning av eGFR ska göras innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2–3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Om ingen lämplig styrka av Vokanamet finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

| eGFR<br>ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | Metformin  | Kanagliflozin                             |
|------------------------------------|--|---|
| 60-89                              | Den maximala dygnsdosen är 3000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion. | Den maximala totala dygnsdosen är 300 mg. |

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 45-59 | Den maximala dygnsdosen är 2000 mg<br>Startdosen är högst halva den maximala dosen.  | Kanagliflozinbehandling bör inte påbörjas. Patienter som tolererar kanagliflozin kan fortsätta behandling med en maximal total dygnsdos på 100 mg. |
| 30-44 | Den maximala dygnsdosen är 1000 mg.<br>Startdosen är högst halva den maximala dosen. | Kanagliflozin bör inte användas.   |
| < 30  | Metformin är kontraindicerat.  | Kanagliflozin har inte undersökts vid gravt nedsatt njurfunktion.  |

#### *Nedsatt leverfunktion*

Vokanamet är kontraindicerat hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av den aktiva substansen metformin (se avsnitt 4.3 och 5.2). Det finns ingen klinisk erfarenhet från Vokanamet hos patienter med nedsatt leverfunktion.

#### Pediatrisk population

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

#### Administreringsätt

För oral användning

Vokanamet ska tas oralt två gånger dagligen tillsammans med måltid för att minska de gastrointestinala biverkningarna som förknippas med metformin. Tabletterna ska sväljas hela.

Om en dos glöms bort bör den tas så snart som patienten kommer ihåg det, såvida det inte är dags för nästa dos. Då bör patienten hoppa över den glömda dosen och ta läkemedlet vid nästa ordinarie tillfälle.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1;
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis);
- Diabetisk pre-koma;
- Svårt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 4.4);
- Akuta tillstånd som kan förändra njurfunktionen såsom: dehydrering, allvarlig infektion, chock (se avsnitt 4.4);
- Akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka hypoxi såsom: hjärtsvikt eller respiratorisk svikt, tidigare hjärtinfarkt, chock;
- Nedsatt leverfunktion, akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.2 och 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel [NSAID]) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet ( $< 7,35$ ), förhöjd laktathalt i plasma ( $> 5$  mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

Risken för laktatacidos måste beaktas vid icke-specifika tecken såsom muskelkramper med matsmältningsstörningar i form av buksmärta och svår asteni.

### Njurfunktion

Bedömning av eGFR ska göras innan behandlingen inleds och regelbundet därefter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion hos äldre patienter är ofta förekommande och asymtomatisk. Särskild försiktighet bör iakttagas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, t.ex. vid påbörjad antihypertensiv- eller diuretikabehandling, och vid påbörjad behandling med ett NSAID.

Effekten av kanagliflozin är beroende av njurfunktionen, och effekten är försämrad hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och oftast ses ingen effekt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl  $< 60$  ml/min rapporterades en högre incidens av biverkningar relaterade till vätskebrist (t.ex. postural yrsel, ortostatisk hypotension, hypotension), speciellt med 300 mg dosen. Dessutom rapporterades fler händelser av förhöjt kalium och större ökning av serumkreatinin och blodureakväve (BUN) (se avsnitt 4.8).

Kanagliflozindosen bör därför begränsas till 100 mg dagligen hos patienter med eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl  $< 60$  ml/min och kanagliflozin bör inte användas till patienter med eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl  $< 45$  ml/min (se avsnitt 4.2). Kanagliflozin har inte undersökts vid gravt nedsatt njurfunktion (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl  $< 30$  ml/min) eller terminal njursvikt (ESRD).

### Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Vokanamet ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil (se avsnitt 4.2 och 4.5).

### Kirurgiska ingrepp

Eftersom Vokanamet innehåller metformin måste Vokanamet sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesianestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

### Användning till patienter med risk för biverkningar relaterade till volymförlust

På grund av sin verkningsmekanism inducerar kanagliflozin en osmotisk diures genom att öka urinutsöndringen av glukos, vilket kan minska den intravaskulära volymen och sänka blodtrycket (se

avsnitt 5.1). I kontrollerade kliniska studier med kanagliflozin sågs en ökning av biverkningar relaterade till volymförlust (t.ex. postural yrsel, ortostatisk hypotension eller hypotension) oftare med en daglig dos med 300 mg, och förekom mest frekvent under de tre första månaderna (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

### Diabetesketoacidosis

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

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

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

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

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

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

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

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

### Amputation av nedre extremiteter

I kliniska långtidsstudier av kanagliflozin hos patienter med typ 2-diabetes med fastställd kardiovaskulär sjukdom (CVD) eller med minst 2 riskfaktorer för CVD, har en ungefärlig 2-faldig riskökning för amputation av nedre extremiteter (framförallt tår och mellanfot) observerats hos de patienter som behandlats med kanagliflozin (se avsnitt 4.8). Eftersom den underliggande mekanismen inte har fastställts är riskfaktorerna för amputation okända, förutom de allmänna riskfaktorerna.

Innan behandling med Vokanamet inleds bör faktorer i patientens anamnes som ökar risken för amputation tas i beaktande. Som försiktighetsåtgärder vid uppföljning av patienter med ökad risk för amputationer bör noggrann övervakning övervägas samt rådgivning om vikten av rutinemässig förebyggande fotvård och upprätthållande av adekvat hydrering. Överväg också att avbryta behandling med Vokanamet hos patienter som utvecklar symtom som kan föregå amputation, såsom hudsår i de nedre extremiteterna, infektion, osteomyelit eller gangrän.

### Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall efter godkännande för försäljning av nekrotiserande fasciit i perineum (s.k. Fourniers gangrän) har rapporterats hos kvinnliga och manliga patienter som tagit SGLT2-hämmare. Detta är en sällsynt men allvarlig och potentiellt livshotande biverkning som kräver ett kirurgiskt akutingrepp och antibiotikabehandling.

Patienter ska rådås att söka läkarhjälp om de upplever en kombination av symtom som smärta, ömhet, erytem eller svullnad i genital- eller perinealområdet, tillsammans med feber eller sjukdomskänsla. Observera att urogenital infektion eller perineal abscess kan föregå nekrotiserande fasciit. Vid misstanke om Fourniers gangrän ska Vokanamet sättas ut och omedelbar behandling (såsom antibiotika och kirurgisk debridering) sättas in.

### Förhöjd hematokrit

Hematokritökning observerades med kanagliflozinbehandling (se avsnitt 4.8) och därför är noggrann övervakning av patienter med redan förhöjd hematokrit motiverat.

### Äldre ( $\geq 65$ år)

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

### Genitala svampinfektioner

I likhet med mekanismen för natriumglukos co-transportör 2 (SGLT2)-hämning med ökad uringlukosutsöndring (UGE) rapporterades vulvovaginal candidiasis hos kvinnor och balanit eller balanopostit hos män i de kliniska studierna med kanagliflozin (se avsnitt 4.8). Manliga och kvinnliga patienter med genitala svampinfektioner i anamnesen var mer benägna att utveckla en infektion. Balanit eller balanopostit förekom främst hos icke omskurna manliga patienter, vilket i vissa fall resulterade i fimos och/eller omskärelse. Majoriteten av de genitala svampinfektionerna behandlades med lokala antimykotika, som antingen ordinerades av en läkare eller användes vid egenvård, samtidigt som patienten fortsatte behandlingen med Vokanamet.



## Hjärtsvikt

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

## Laboratorieundersökningar av urin

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier med Vokanamet har inte utförts men sådana studier har emellertid utförts med de enskilda substanserna (kanagliflozin och metformin). Samtidig administrering med kanagliflozin (300 mg en gång dagligen) och metformin (2000 mg en gång dagligen) hade ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiken hos vare sig kanagliflozin eller metformin.

#### Kanagliflozin

#### Farmakodynamiska interaktioner

##### Diuretika

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

Kanagliflozin rekommenderas inte för patienter som får loopdiuretika.

##### Insulin och insulinsekretagoger

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

#### Farmakokinetiska interaktioner

##### Effekter av andra läkemedel på kanagliflozin

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

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

Om en kombinerad inducerare av dessa UGT-enzymen och transportproteiner måste ges tillsammans med kanagliflozin, rekommenderas övervakning av den glykemiska kontrollen för att utvärdera behandlingssvaret på kanagliflozin. Om en inducerare av dessa UGT-enzymen måste ges tillsammans med kanagliflozin kan dosökning med Vokanamet till 150 mg två gånger dagligen övervägas om patienten tolererar kanagliflozin 50 mg två gånger dagligen och kräver ytterligare glykemisk kontroll (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

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

#### Effekt av kanagliflozin på andra läkemedel

##### *Digoxin*

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

##### *Dabigatran*

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

##### *Simvastatin*

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

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

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

#### Interferens läkemedel/laboratorietest

##### 1,5-AG-assay

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

Metformin

#### Samtidig användning rekommenderas inte

##### Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos (särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion) på grund av den aktiva substansen metformin i Vokanamet (se avsnitt 4.4). Konsumtion av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol bör undvikas.

### Joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt som resulterar i ackumulering av metformin och en risk för laktatacidos. Vokanamet ska därför sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Katjoniska läkemedel

Katjoniska läkemedel som elimineras genom renal tubulär sekretion (t.ex. cimetidin) kan interagera med metformin genom att konkurrera om gemensamma renala tubulära transportsystem. En studie utförd med sju friska individer visade att cimetidin 400 mg två gånger dagligen ökade metformins AUC med 50 % och  $C_{max}$  med 81 %. Därför bör noggrann övervakning av glykemisk kontroll, dosjustering inom rekommenderade doser samt förändringar i diabetesbehandlingen övervägas när katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion administreras samtidigt (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### Kombinationer som kräver försiktighet

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Glukokortikoider (givet som systemisk och lokal behandling), beta-2-agonister och diuretika har i sig själva en hyperglykemisk verkan. Patienten bör informeras och striktare blodglukosövervakning utföras, särskilt i början av behandlingen med sådana läkemedel. Vid behov justeras dosen av glukossänkande läkemedel vid behandling med det andra läkemedlet, och vid dess avbrytande.

Eftersom diuretika kan minska njurfunktionen kan de (särskilt loopdiuretika) öka risken för laktatacidos förknippad med metformin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

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

En begränsad mängd data från användning av metformin hos gravida kvinnor tyder inte på en ökad risk för medfödda missbildningar. Djurstudier med metformin tyder inte på skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

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

### Amning

Inga studier med diande djur har utförts med de kombinerade aktiva substanserna i Vokanamet. Det är inte känt om kanagliflozin och/eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data hos djur har visat på utsöndring av kanagliflozin/metaboliter i mjölk samt farmakologiskt medierade effekter hos den diande avkomman och unga råttor som exponerats för kanagliflozin. (se avsnitt 5.3). Metformin utsöndras i human bröstmjolk i små mängder. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Vokanamet bör inte användas under amning.

## Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

### **4.8 Biverkningar**

Kanagliflozin

#### Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos kanagliflozin utvärderades hos 18 248 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 13 791 patienter behandlade med kanagliflozin i kombination med metformin. Dessutom genomfördes en 18 veckors dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie med dosering två gånger dagligen (kanagliflozin 50 mg eller 150 mg som tilläggsbehandling till metformin 500 mg) med 279 patienter, där 186 patienter behandlades med kanagliflozin som tilläggsbehandling till metformin.

Den primära utvärderingen av säkerhet och tolerabilitet genomfördes i en poolad analys (n = 2313) av fyra 26-veckors placebokontrollerade kliniska studier (monoterapi och tilläggsbehandling tillsammans med metformin, metformin och en sulfonureid, och metformin och pioglitazon). De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandlingen var hypoglykemi i kombination med insulin eller sulfonureid, vulvovaginal candidiasis, urinvägsinfektion och polyuri eller pollakisuri (dvs. täta urineringar). Biverkningar som ledde till utsättning bland  $\geq 0,5$  % av alla kanagliflozinbehandlade patienter i dessa studier var vulvovaginal candidiasis (0,7 % av de kvinnliga patienterna) och balanit eller balanopostit (0,5 % av de manliga patienterna). Ytterligare säkerhetsanalyser (inklusive långtidsdata) av data från hela programmet med kanagliflozin (studier med placebo och aktiv kontroll) genomfördes för att bedöma de rapporterade biverkningarna i syfte att identifiera biverkningar (se Tabell 1) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Tabell över biverkningar

Biverkningarna i tabell 1 baseras på den poolade analysen av studier med placebo- och aktiv kontroll beskrivna ovan. Biverkningar rapporterade från global användning av kanagliflozin efter godkännande för försäljning är också inkluderade i tabellen. Biverkningar listade nedan är klassificerade efter frekvens och organsystemklass. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande indelning: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Tabell över biverkningar (MedDRA) från studier med placebo-<sup>e</sup> och aktiv kontroll<sup>e</sup> och erfarenhet efter godkännande för försäljning**

| Organsystemklass<br>Frekvens                | Biverkning   |
|---|--|
| <b><i>Infektioner och infestationer</i></b> |  |
| Ingen känd frekvens                         | nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän) <sup>d</sup> |
| <b><i>Immunsystemet</i></b>                 |  |
| sällsynta                                   | anafylaktisk reaktion <sup>h</sup>                                 |
| <b><i>Metabolism och nutrition</i></b>      |  |
| mycket vanliga                              | hypoglykemi vid kombination med insulin eller                      |

|  |  |
|--|--|
| mindre vanliga                               | sulfonureid <sup>c</sup>   |
| sällsynta                                    | dehydrering <sup>a</sup>   |
|  | diabetesketoacidosis <sup>b, h</sup>   |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>    |  |
| mindre vanliga                               | postural yrsel <sup>a</sup> , synkope <sup>a</sup>   |
| <b>Blodkärl</b>                              |  |
| mindre vanliga                               | hypotension <sup>a</sup> , ortostatisk hypotension <sup>a</sup>  |
| <b>Magtarmkanalen</b>                        |  |
| vanliga                                      | förstoppning, törst <sup>f</sup> , illamående  |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>               |  |
| mindre vanliga                               | hudutslag <sup>g</sup> , urtikaria   |
| sällsynta                                    | angioödem <sup>h</sup>   |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> |  |
| mindre vanliga                               | skelettfraktur <sup>i</sup>  |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                  |  |
| vanliga                                      | polyuri eller pollakisuri <sup>j</sup> , urinvägsinfektion <sup>c</sup> (pyelonefrit och urosepsis har rapporterats efter godkännande för försäljning) |
| mindre vanliga                               | njursvikt <sup>h</sup> (i huvudsak i samband med vätskeförlust)  |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>    |  |
| mycket vanliga                               | vulvovaginal candidiasis <sup>b, k</sup>   |
| Vanliga                                      | balanit eller balanopostit <sup>b, l</sup>   |
| <b>Undersökningar</b>                        |  |
| vanliga                                      | dyslipidemi <sup>m</sup> , ökad hematokrit <sup>b, n</sup>   |
| mindre vanliga                               | ökat blodkreatinin <sup>b, o</sup> , ökad blodurea <sup>b, p</sup> , ökat blodkalium <sup>b, q</sup> , ökat blodfosfat <sup>f</sup>                    |
| <b>Kirurgiska och medicinska åtgärder</b>    |  |
| mindre vanliga                               | amputationer av nedre extremiteter (framförallt av tår och mellanfot), särskilt hos patienter med hög risk för hjärtsjukdom <sup>b</sup>               |

<sup>a</sup> Relaterade till volymförlust; se avsnitt 4.4 och beskrivning av biverkningar nedan.

<sup>b</sup> Se avsnitt 4.4 och beskrivning av biverkningar nedan.

<sup>c</sup> Se beskrivning av biverkningar nedan.

<sup>d</sup> Se avsnitt 4.4.

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

<sup>f</sup> Törst inbegriper termerna törst, muntorrhet och polydipsi.

<sup>g</sup> Utslag inbegriper termerna erytematösa utslag, generaliserade utslag, makulära utslag, makulopapulära utslag, papulära utslag, kliande utslag, pustulösa utslag och vesikulära utslag.

<sup>h</sup> Baserat på erfarenhet av kanagliflozin efter godkännande för försäljning.

<sup>i</sup> Relaterat till skelettfraktur; se beskrivning av biverkningar nedan.

<sup>j</sup> Polyuri eller pollakisuri inbegriper termerna polyuri, pollakisuri, urinrängningar, nokturi och ökad urinproduktion.

<sup>k</sup> Vulvovaginal candidiasis inbegriper termerna vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampinfektion, vulvovaginit, vaginal infektion, vulvit och genital svampinfektion.

<sup>l</sup> Balanit eller balanopostit inbegriper termerna balanit, balanopostit, candidabalanit och genital svampinfektion.

<sup>m</sup> Genomsnittliga procentuella ökningarna från baseline för kanagliflozin 100 mg och 300 mg jämfört med placebo var för totalt kolesterol 3,4 % respektive 5,2 % mot 0,9 %, HDL-kolesterol 9,4 % respektive 10,3 % mot 4,0 %, LDL-kolesterol 5,7 % respektive 9,3 % jämfört med 1,3 %, icke-HDL-kolesterol 2,2 % respektive 4,4 % mot 0,7 %, triglycerider 2,4 % respektive 0,0 % mot 7,6 %.

<sup>n</sup> Genomsnittliga förändringarna från baseline av hematokrit var 2,4 % och 2,5 % för kanagliflozin 100 mg respektive

- 300 mg, jämfört med 0,0 % för placebo.
- ° Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av kreatinin var 2,8 % och 4,0 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 1,5 % för placebo
  - ° Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av blodureakväve var 17,1 % och 18,0 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 2,7 % för placebo.
  - ° Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av blodkalium var 0,5 % och 1,0 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 0,6 % för placebo.
  - ° Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av serumfosfat var 3,6 % och 5,1 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 1,5 % för placebo.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Amputation av nedre extremiteter*

Hos patienter med typ 2-diabetes, som hade fastställd kardiovaskulär sjukdom eller minst två riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom, förknippades kanagliflozin med en ungefärlig 2-faldig riskökning för amputation av nedre extremiteter enligt observationerna i det integrerade CANVAS-programmet bestående av CANVAS och CANVAS-R; två stora, randomiserade, placebokontrollerade långtidsstudier där 10 134 patienter utvärderades. Obalansen uppstod redan under de första 26 veckorna av behandling. Patienterna i CANVAS och CANVAS-R följdes i genomsnitt under 5,7 respektive 2,1 år. Oavsett om de hade behandlats med kanagliflozin eller placebo var risken för amputation högst hos patienterna med en baseline-anamnes med tidigare amputation, perifer vaskulär sjukdom och neuropati. Risken för amputation av en nedre extremitet var inte dosberoende. Amputationsresultaten för det integrerade CANVAS-programmet visas i tabell 2. I andra studier med typ 2-diabetes och kanagliflozin, vilka inkluderade en allmän diabetespopulation med 81 14 patienter, observerades ingen skillnad i risk för amputation av nedre extremiteter i förhållande till kontrollen.

**Tabell 2: Integrerad analys av amputationer i CANVAS och CANVAS-R**

|   | <b>Placebo<br/>N = 4 344</b> | <b>kanagliflozin<br/>N = 5 790</b> |
|---|------------------------------|------------------------------------|
| Totalt antal patienter med händelser, n (%) | 47 (1,1)                     | 140 (2,4)                          |
| Incidenstal (per 100 patientår)             | 0,34                         | 0,63                               |
| Risikkvot (95 % CI) jämfört med placebo     |                              | 1,97 (1,41, 2,75)                  |
| Liten amputation, n (%) <sup>*</sup>        | 34/47 (72,3)                 | 99/140 (70,7)                      |
| Stor amputation, n (%) <sup>†</sup>         | 13/47 (27,7)                 | 41/140 (29,3)                      |

Notera: Incidensen är baserad på antalet patienter med minst en amputation och inte det totala antalet amputationshändelser. En patientuppföljning beräknas från dag 1 fram till det första datumet för amputationshändelsen. En del patienter hade fler än en amputation. Procentandelen små och stora amputationer baseras på den högsta nivån av amputation för varje patient.

\* Tår och mellanfot

† Ankeln, under knäet och ovanför knäet

Av de patienter som genomgått en amputation, var tår och mellanfot de vanligaste ställena (71 %) i båda behandlingsgrupperna (se tabell 2). Multipla amputationer (några omfattade båda nedre extremiteter) observerades sällan och i ungefär lika stora andelar i båda behandlingsgrupperna. Infektioner i nedre extremiteter, diabetiska fotsår, perifer arteriell sjukdom och gangrän var de vanligaste medicinska händelserna som förknippades med behov av amputation i båda behandlingsgrupperna (se avsnitt 4.4).

### *Biverkningar relaterade till volymförlust*

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

I en av de specifika kardiovaskulära långtidsstudierna (CANVAS), där patienterna i allmänhet var äldre, med en högre frekvens av diabeteskomplikationer, var incidenstalen av biverkningar relaterade till volymförlust 2,3 med kanagliflozin 100 mg, 2,9 med kanagliflozin 300 mg och 1,9 med placebo, räknat i händelser per 100 patientår.

För att utvärdera riskfaktorer för dessa biverkningar genomfördes en större poolad analys (n = 12 441) av patienter från 13 kontrollerade fas III- och fas IV-studier med båda doserna av kanagliflozin. I den poolade analysen hade patienter på loopdiuretika, patienter med baseline-eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> till < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och patienter ≥ 75 år i allmänhet högre incidenser av dessa biverkningar. För patienter på loopdiuretika var incidenstalen 5,0 med kanagliflozin 100 mg och 5,7 med kanagliflozin 300 mg, jämfört med 4,1 händelser per 100 patientårs exponering i kontrollgruppen. För patienter med ett baseline-eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> till < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> var incidenstalen 5,2 med kanagliflozin 100 mg och 5,4 med kanagliflozin 300 mg jämfört med 3,1 händelser per 100 patientårs exponering i kontrollgruppen. För patienter ≥ 75 år var incidenstalen 5,3 med kanagliflozin 100 mg och 6,1 med kanagliflozin 300 mg jämfört med 2,4 händelser per 100 patientårs exponering i kontrollgruppen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

#### Hypoglykemi vid tilläggsbehandling tillsammans med insulin eller insulinsekretagoger

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

#### Genitala svampinfektioner

Vulvovaginal candidiasis (inklusive vulvovaginit och vulvovaginal svampinfektion) rapporterades hos 10,4 % respektive 11,4 % av de kvinnliga patienter som behandlades med kanagliflozin 100 mg en gång dagligen respektive kanagliflozin 300 mg en gång dagligen, jämfört med 3,2 % av placebobehandlade kvinnliga patienter. De flesta rapporterna med vulvovaginal candidiasis förekom under de första fyra månaderna av behandlingen med kanagliflozin. Bland kvinnliga patienter som tog kanagliflozin fick 2,3 % mer än en infektion. Sammantaget avbröt 0,7 % av alla kvinnliga patienter behandlingen med kanagliflozin på grund av vulvovaginal candidiasis (se avsnitt 4.4). I CANVAS-programmet var mediantiden för infektionens varaktighet längre hos gruppen som behandlats med kanagliflozin jämfört med gruppen som behandlats med placebo.

Candidabalanit eller balanopostit förekom hos manliga patienter med en incidens på 2,98 och 0,79 händelser per 100 patientår med kanagliflozin respektive placebo. Bland manliga patienter som tog kanagliflozin fick 2,4 % mer än en infektion. Utsättning av kanagliflozin hos manliga patienter på grund av candidabalanit eller balanopostit förekom med en incidens på 0,37 händelser per 100 patientår. Fimos rapporterades med en incidens på 0,39 och 0,07 händelser per 100 patientår för kanagliflozin respektive placebo. Omskärelse rapporterades med incidenstal på 0,31 och 0,09 händelser per 100 patientår för kanagliflozin respektive placebo (se avsnitt 4.4).

#### Urinvägsinfektioner

Urinvägsinfektioner rapporterades oftare för kanagliflozin 100 mg och 300 mg en gång dagligen (5,9 % respektive 4,3 %) jämfört med 4,0 % för placebo. De flesta infektioner var lindriga till måttliga

utan någon ökning i förekomsten av allvarliga biverkningar. Individerna svarade på standardbehandling samtidigt som de fortsatte sin kanagliflozinbehandling.

### Skelettfraktur

I en kardiovaskulär studie (CANVAS) med 4327 behandlade patienter med fastställd kardiovaskulär sjukdom eller med minst två riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom, var incidenstalen för alla utvärderade skelettfrakturer 1,6, 1,8 respektive 1,1 per 100 patientår av uppföljning för kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive för placebo, och obalansen i frakturer inträffade initialt inom de första 26 veckorna av behandlingen. I en andra kardiovaskulär studie (CANVAS-R) av 5807 behandlade patienter med fastställd kardiovaskulär sjukdom eller med minst två riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom var incidenstalen för alla utvärderade benfrakturer 1,1 och 1,3 händelser per 100 patientår av uppföljning för kanagliflozin respektive placebo. I andra studier med typ 2-diabetes och kanagliflozin vilka inkluderade en allmän diabetespopulation med 8114 patienter, observerades ingen skillnad i risk för fraktur i förhållande till kontroll. Incidensen för alla utvärderade benfrakturer var 1,2 och 1,1 per 100 patientår av uppföljning för kanagliflozin respektive kontroll. Efter 104 veckors behandling hade kanagliflozin inte någon negativ påverkan på benmineraldensiteten.

### Speciella patientgrupper

#### *Äldre ( $\geq 65$ år)*

I en poolad analys av 13 placebo- och aktivt kontrollerade studier var säkerhetsprofilen för kanagliflozin hos äldre patienter generellt sett överensstämmande med den för yngre patienter. Patienter  $\geq 75$  år hade en högre incidens av biverkningar relaterade till volymförlust (såsom postural yrsel, ortostatisk hypotension, hypotension) med incidenstal på 5,3, 6,1 och 2,4 händelser per 100 patientårs exponering för kanagliflozin 100 mg en gång dagligen, kanagliflozin 300 mg en gång dagligen respektive i kontrollgruppen. Minskningar av eGFR (-3,4 respektive -4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) rapporterades med kanagliflozin 100 mg och kanagliflozin 300 mg jämfört med kontrollgruppen (-4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Medelvärdet på baseline-eGFR var 62,5, 64,7 och 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> för kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive kontrollgruppen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Patienter med baseline-eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hade en högre incidens av biverkningar förknippade till volymförlust (t.ex. postural yrsel, ortostatisk hypotension, hypotension) med incidenstal på 5,3, 5,1 och 3,1 händelser per 100 patientårs exponering för kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Den totala incidensen av förhöjt serumkalium var högre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med incidenstal på 4,9, 6,1 och 5,4 händelser per 100 patientårs exponering för kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo. I allmänhet var höjningarna övergående och krävde ingen specifik behandling.

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion observerades öknningar av serumkreatinin på 9,2  $\mu$ mol/l och BUN på cirka 1,0 mmol/l med båda doserna av kanagliflozin. Incidenstalen för större minskningar av eGFR ( $> 30\%$ ) någon gång under behandlingen var 7,3, 8,1 och 6,5 händelser per 100 patientårs exponering för kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg respektive placebo. Vid sista värdet efter baseline var incidenstalen för sådana minskningar 3,3 för patienter som behandlades med kanagliflozin 100 mg, 2,7 för kanagliflozin 300 mg och 3,7 händelser per 100 patientårs exponering för placebo (se avsnitt 4.4).

Patienter som behandlades med kanagliflozin oavsett baseline-eGFR fick först ett sänkt medelvärde på eGFR. Därefter, under fortsatt behandling upprätthölls eller ökade gradvis eGFR. Medelvärdet på eGFR återgick till baseline efter utsättning av behandlingen, vilket tyder på att hemodynamiska förändringar kan inverka på dessa förändringar i njurfunktionen.



## Metformin

Tabell 3 presenterar biverkningar per organsystemklass och frekvenskategori, vilka rapporterats hos patienter som fick metformin som monoterapi och som inte observerades hos patienter som fick kanagliflozin. Frekvenskategorierna baseras på tillgänglig information från produktresumén för metformin.

**Tabell 3: Frekvens av biverkningar för metformin identifierade i kliniska studier och efter marknadsintroduktion**

| Organsystemklass<br>Frekvens                     | Biverkning  |
|--|---|
| <b><i>Metabolism och nutrition</i></b>           |   |
| mycket sällsynta                                 | laktatacidos, vitamin B <sub>12</sub> -brist <sup>a</sup> |
| <b><i>Centrala och perifera nervsystemet</i></b> |   |
| Vanliga  | smakförändringar  |
| <b><i>Magtarmkanalen</i></b>                     |   |
| mycket vanliga                                   | gastrointestinala symtom <sup>b</sup>                     |
| <b><i>Hud och subkutan vävnad</i></b>            |   |
| mycket sällsynta                                 | erytem, klåda, urtikaria                                  |
| <b><i>Lever och gallvägar</i></b>                |   |
| mycket sällsynta                                 | onormala leverfunktionstester, hepatit                    |

<sup>a</sup> Långtidsbehandling med metformin har förknippats med minskad vitamin B<sub>12</sub>-absorption som i mycket sällsynta fall kan leda till kliniskt signifikant vitamin B<sub>12</sub>-brist (t.ex. megaloblastisk anemi).

<sup>b</sup> Gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitlöshet uppträder oftast vid start av behandlingen och upphör i de flesta fall spontant.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## 4.9 Överdoser

### Kanagliflozin

Singeldoser på upp till 1600 mg kanagliflozin till friska individer och kanagliflozin 300 mg två gånger dagligen i 12 veckor till patienter med typ 2-diabetes tolererades i allmänhet väl.

### Metformin

Hypoglykemi har inte setts vid metforminhydrokloriddoser upp till 85 g även om laktatacidos har inträffat under dessa förhållanden. Hög överdosering av metformin eller åtföljande risker kan leda till laktatacidos. Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

### Behandling

I händelse av överdosering med Vokanamet är det lämpligt att vidta ordinära understödande åtgärder t.ex. att avlägsna icke absorberat material från magtarmkanalen, övervaka patienten kliniskt och inleda kliniska åtgärder som krävs av patientens kliniska status. Den effektivaste metoden att avlägsna laktat och metformin är hemodialys. Kanagliflozin avlägsnades i försumbar utsträckning under en 4-timmars hemodialys. Kanagliflozin förväntas inte vara dialyserbart genom peritonealdialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blodglukossänkande medel, exkl. insuliner, diabetesmedel, kombinationer.  
ATC-kod: A10BD16.

#### Verkningsmekanism

Vokanamet kombinerar två orala glukossänkande läkemedel med olika och kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra glykemisk kontroll hos patienter med typ 2-diabetes, kanagliflozin, en hämmare av SGLT2-transportören, och metforminhydroklorid, tillhör av klassen biguanider.

#### Kanagliflozin

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

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

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

#### Metformin

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter som sänker både basal- och postprandiell plasmaglukos. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre mekanismer:

- genom att minska av leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolys
- i muskler, genom att öka insulinkänsligheten, förbättra perifert glukosupptag och användning
- och fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom påverkan på glykogensyntas. Metformin ökar transportkapaciteten av membranglukostransportörerna GLUT-1 och GLUT-4.

Oberoende av dess inverkan på glykemi, har metformin en gynnsam effekt på lipidmetabolismen hos människa. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade, måttligt långa eller långa kliniska studier och metformin minskar halterna av totalt kolesterol, LDL-C och triglycerider.

## Farmakodynamisk effekt hos kanagliflozin

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

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

## Klinisk effekt och säkerhet

Både förbättring av glykemisk kontroll och reduktion av kardiovaskulära morbiditet och mortalitet utgör en integrerad del av behandlingen av typ 2-diabetes.

Samtidig behandling med kanagliflozin och metformin har studerats hos patienter med typ 2-diabetes med otillräcklig kontroll antingen med metformin givet ensamt eller i kombination med andra glukossänkande läkemedel.

Inga kliniska effektstudier har utförts med Vokanamet, men bioekvivalens hos Vokanamet med kanagliflozin och metformin givet tillsammans som separata tabletter till friska individer har visats.

## Kanagliflozin

### Glykemisk effekt och säkerhet

Totalt 10 501 patienter med typ 2-diabetes deltog i tio dubbelblinda, kontrollerade studier av klinisk effekt och säkerhet som utfördes för att utvärdera effekterna av kanagliflozin på den glykemiska kontrollen, inklusive 5151 patienter behandlade med kanagliflozin i kombination med metformin. Den etniska fördelningen var 72 % vita, 16 % asiater, 5 % svarta och 8 % andra grupper. 17 % av patienterna var latinamerikaner. 58 % av patienterna var män. Patienterna hade en övergripande medelålder på 59,5 år (intervall 21 år till 96 år), med 3135 patienter  $\geq 65$  år och 513 patienter  $\geq 75$  år. 58 % av patienterna hade ett kroppsmasseindex (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. I det kliniska utvecklingsprogrammet utvärderades 1085 patienter med baseline-eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> till < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Placebokontrollerade studier

Kanagliflozin studerades dubbelterapi tillsammans med metformin, dubbelterapi tillsammans med sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och en sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och pioglitazon, som tilläggsbehandling tillsammans med insulin, och som monoterapi (tabell 4). Kanagliflozin gav i allmänhet kliniskt och statistiskt signifikanta resultat ( $p < 0,001$ ) jämfört med placebo med avseende på glykemisk kontroll, inklusive glykerat hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ), andelen patienter som uppnådde  $HbA_{1c} < 7$  %, förändring från baseline av fasteplasmaglukos (FPG) och 2-timmars postprandiell glukos (PPG). Dessutom observerades minskningar av kroppsvikt och systoliskt blodtryck jämfört med placebo.

Dessutom studerades kanagliflozin som trippelterapi tillsammans med metformin och sitagliptin doserat med en titreringsregim. En startdos på 100 mg användes och titrerades till 300 mg så tidigt som i vecka 6 hos patienter som behövde ytterligare glykemisk kontroll och som hade lämplig eGFR och tolererade kanagliflozin 100 mg (tabell 4). Kanagliflozin doserat med en titreringsregim gav kliniskt och statistiskt signifikanta resultat ( $p < 0,001$ ) jämfört med placebo med avseende på glykemisk kontroll, inklusive HbA<sub>1c</sub> och förändring från baseline av FPG, och en statistiskt signifikant förbättring ( $p < 0,01$ ) hos de patienter som uppnådde HbA<sub>1c</sub> < 7 %. Dessutom observerades minskningar av kroppsvikt och systoliskt blodtryck jämfört med placebo.

**Tabell 4: Effekter resultat från placebokontrollerade kliniska studier<sup>a</sup>**

| <b>Dubbelterapi tillsammans med metformin (26 veckor)</b>                  |  |                                      |  |
|--|--|--------------------------------------|--|
|  | <b>kanagliflozin + metformin</b>                 |                                      | <b>Placebo + metformin (n = 183)</b>                 |
|  | <b>100 mg (n = 368)</b>                          | <b>300 mg (n = 367)</b>              |  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |  |                                      |  |
| Baseline (medelvärde)  | 7,94   | 7,95                                 | 7,96   |
| Förändring från baseline (justerat medelvärde)                             | -0,79  | -0,94                                | -0,17  |
| Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)                       | -0,62 <sup>b</sup><br>(-0,76; -0,48)             | -0,77 <sup>b</sup><br>(-0,91; -0,64) | N/A <sup>c</sup>                                     |
| <b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>                | 45,5 <sup>b</sup>                                | 57,8 <sup>b</sup>                    | 29,8   |
| <b>Kroppsvikt</b>  |  |                                      |  |
| Baseline (medelvärde) i kg   | 88,7   | 85,4                                 | 86,7   |
| Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)                         | -3,7   | -4,2                                 | -1,2   |
| Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)                       | -2,5 <sup>b</sup><br>(-3,1; -1,9)                | -2,9 <sup>b</sup><br>(-3,5; -2,3)    | N/A <sup>c</sup>                                     |
| <b>Trippelterapi tillsammans med metformin och sulfonureid (26 veckor)</b> |  |                                      |  |
|  | <b>kanagliflozin + metformin och sulfonureid</b> |                                      | <b>Placebo + metformin och sulfonureid (n = 156)</b> |
|  | <b>100 mg (n = 157)</b>                          | <b>300 mg (n = 156)</b>              |  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |  |                                      |  |
| Baseline (medelvärde)  | 8,13   | 8,13                                 | 8,12   |
| Förändring från baseline (justerat medelvärde)                             | -0,85  | -1,06                                | -0,13  |
| Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)                       | -0,71 <sup>b</sup><br>(-0,90; -0,52)             | -0,92 <sup>b</sup><br>(-1,11; -0,73) | N/A <sup>c</sup>                                     |
| <b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>                | 43,2 <sup>b</sup>                                | 56,6 <sup>b</sup>                    | 18,0   |
| <b>Kroppsvikt</b>  |  |                                      |  |
| Baseline (medelvärde) i kg   | 93,5   | 93,5                                 | 90,8   |
| Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)                         | -2,1   | -2,6                                 | -0,7   |
| Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)                       | -1,4 <sup>b</sup><br>(-2,1; -0,7)                | -2,0 <sup>b</sup><br>(-2,7; -1,3)    | N/A <sup>c</sup>                                     |
| <b>Tillägsbehandling tillsammans med insulin<sup>d</sup> (18 veckor)</b>   |  |                                      |  |
|  | <b>kanagliflozin + insulin</b>                   |                                      | <b>Placebo + insulin (n = 565)</b>                   |
|  | <b>100 mg (n = 566)</b>                          | <b>300 mg (n = 587)</b>              |  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |  |                                      |  |
| Baseline (medelvärde)  | 8,33   | 8,27                                 | 8,20   |
| Förändring från baseline (justerat medelvärde)                             | -0,63  | -0,72                                | 0,01   |

|  |  |  |                  |
|--|--|--|------------------|
| Skillnad mot placebo (justerat genomsnitt) (95 % CI)                                   | -0,65 <sup>b</sup><br>(-0,73; -0,56)   | -0,73 <sup>b</sup><br>(-0,82; -0,65)                             | N/A <sup>c</sup> |
| <b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>                            | 19,8 <sup>b</sup>  | 24,7 <sup>b</sup>  | 7,7              |
| <b>Kroppsvikt</b>  |  |  |                  |
| Baseline (medelvärde) i kg   | 96,9   | 96,7   | 97,7             |
| Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)                                     | -1,8   | -2,3   | 0,1              |
| Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (97,5 % CI)                                 | -1,9 <sup>b</sup><br>(-2,2; -1,5)  | -2,4 <sup>b</sup><br>(-2,8; -2,0)                                | N/A <sup>c</sup> |
| <b>Trippelterapi tillsammans med metformin och sitagliptin<sup>e</sup> (26 veckor)</b> |  |  |                  |
|  | <b>Kanagliflozin +<br/>metformin och sitagliptin<sup>g</sup><br/>(N = 107)</b> | <b>Placebo +<br/>metformin och<br/>sitagliptin<br/>(N = 106)</b> |                  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |  |  |                  |
| Baseline (medelvärde)  | 8,53   | 8,38   |                  |
| Förändring från baseline (justerat medelvärde)   | -0,91  | -0,01  |                  |
| Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)                                   | -0,89 <sup>b</sup><br>(-1,19; -0,59)   |  |                  |
| <b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>                            | 32 <sup>f</sup>  | 12   |                  |
| <b>Fasteplasmaglukos (mg/dl)</b>   |  |  |                  |
| Baseline (medelvärde)  | 186  | 180  |                  |
| Förändring från baseline (justerat medelvärde)   | -30  | -3   |                  |
| Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)                                   | -27 <sup>b</sup><br>(-40; -14)   |  |                  |
| <b>Kroppsvikt</b>  |  |  |                  |
| Baseline (medelvärde) i kg   | 93,8   | 89,9   |                  |
| % förändring från baseline (justerat medelvärde)                                       | -3,4   | -1,6   |                  |
| Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)                                   | -1,8 <sup>b</sup><br>(-2,7; -0,9)  |  |                  |

<sup>a</sup> Intent-to-treat-populationen med användning av sista observationen i studien före glykemisk rescue-medicinering.

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

<sup>c</sup> Icke relevant.

<sup>d</sup> Kanagliflozin som tilläggsbehandling till insulin (med eller utan andra glukossänkande läkemedel)

<sup>e</sup> Kanagliflozin 100 mg titrerat till 300 mg

<sup>f</sup> p < 0,01 jämfört med placebo

<sup>g</sup> 90,7 % av individerna i kanagliflozingruppen upptitrerade till 300 mg.

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

En riktad studie visade att samtidig administrering av kanagliflozin 50 mg och 150 mg doserat två gånger dagligen som dubbelterapi tillsammans med metformin gav ett kliniskt och statistiskt signifikant resultat i förhållande till placebo i glykemisk kontroll, inklusive HbA<sub>1c</sub>, andelen patienter som uppnådde HbA<sub>1c</sub> < 7 %, förändring från baseline-FPG och i minskad kroppsvikt enligt tabell 5.

**Tabell 5: Effektergebnat från placebokontrollerad klinisk studie av kanagliflozin givet två gånger dagligen<sup>a</sup>**

|   | Kanagliflozin                               |  | Placebo<br>(n = 93) |
|---|---|--|---------------------|
|   | 50 mg<br>två gånger<br>dagligen<br>(n = 93) | 150 mg<br>två gånger<br>dagligen<br>(n = 93) |                     |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                 |   |  |                     |
| Baseline (medelvärde)                                       | 7,63  | 7,53   | 7,66                |
| Förändring från baseline (justerat medelvärde)              | -0,45                                       | -0,61  | -0,01               |
| Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)        | -0,44 <sup>b</sup><br>(-0,637; -0,251)      | -0,60 <sup>b</sup><br>(-0,792; -0,407)       | N/A <sup>c</sup>    |
| <b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b> | 47,8 <sup>d</sup>                           | 57,1 <sup>b</sup>                            | 31,5                |
| <b>Kroppsvikt</b>   |   |  |                     |
| Baseline (medelvärde) i kg                                  | 90,59                                       | 90,44  | 90,37               |
| Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)          | -2,8  | -3,2   | -0,6                |
| Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)        | -2,2 <sup>b</sup><br>(-3,1; -1,3)           | -2,6 <sup>b</sup><br>(-3,5; -1,7)            | N/A <sup>c</sup>    |

<sup>a</sup> Intent-to-treat-populationen med användning av sista observationen i studien.

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

<sup>c</sup> Icke relevant.

<sup>d</sup> p = 0,013 jämfört med placebo.

### Studier med aktiv kontroll

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

**Tabell 6: Effektergebnat från kliniska studier med aktiv kontroll<sup>a</sup>**

|  | kanagliflozin + metformin           |                                      | Glimepirid<br>(titrerat) +<br>metformin<br>(n = 482) |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|--|
|  | 100 mg<br>(n = 483)                 | 300 mg<br>(n = 485)                  |  |
| <b>Jämfört med glimepirid som dubbelterapi tillsammans med metformin (52 veckor)</b> |                                     |                                      |  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |                                     |                                      |  |
| Baseline (medelvärde)  | 7,78                                | 7,79                                 | 7,83   |
| Förändring från baseline (justerat medelvärde)                                       | -0,82                               | -0,93                                | -0,81  |
| Skillnad mot glimepirid (justerat medelvärde) (95 % CI)                              | -0,01 <sup>b</sup><br>(-0,11; 0,09) | -0,12 <sup>b</sup><br>(-0,22; -0,02) | N/A <sup>c</sup>                                     |

|  |   |   |                  |
|--|---|---|------------------|
| <b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>  | 53,6  | 60,1  | 55,8             |
| <b>Kroppsvikt</b>  |   |   |                  |
| Baseline (medelvärde) i kg   | 86,8  | 86,6  | 86,6             |
| Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)   | -4,2  | -4,7  | 1,0              |
| Skillnad mot glimepirid (justerat medelvärde) (95 % CI)  | -5,2 <sup>b</sup><br>(-5,7; -4,7)                                 | -5,7 <sup>b</sup><br>(-6,2; -5,1)                               | N/A <sup>c</sup> |
| <b>Jämfört med sitagliptin som trippelterapi tillsammans med metformin och sulfonureid (52 veckor)</b> |   |   |                  |
|  | <b>kanagliflozin 300 mg + metformin och sulfonureid (n = 377)</b> | <b>Sitagliptin 100 mg + metformin och sulfonureid (n = 378)</b> |                  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |   |   |                  |
| Baseline (medelvärde)  | 8,12  | 8,13  |                  |
| Förändring från baseline (justerat medelvärde)   | -1,03   | -0,66   |                  |
| Skillnad mot sitagliptin (justerat medelvärde) (95 % CI)   | -0,37 <sup>b</sup><br>(-0,50; -0,25)                              | N/A <sup>c</sup>  |                  |
| <b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>  | 47,6  | 35,3  |                  |
| <b>Kroppsvikt</b>  |   |   |                  |
| Baseline (medelvärde) i kg   | 87,6  | 89,6  |                  |
| Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)   | -2,5  | 0,3   |                  |
| Skillnad mot sitagliptin (justerat medelvärde) (95 % CI)   | -2,8 <sup>d</sup><br>(-3,3; -2,2)                                 | N/A <sup>c</sup>  |                  |

<sup>a</sup> Intent-to-treat-populationen med användning av sista observationen i studien före glykemisk rescue-medicinering.

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

<sup>c</sup> Icke relevant.

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

#### Kanagliflozin som initial kombinationsterapi tillsammans med metformin

Kanagliflozin utvärderades i kombination med metformin som initial kombinationsterapi hos patienter med typ 2-diabetes som inte lyckades med kost och motion. Kanagliflozin 100 mg och kanagliflozin 300 mg i kombination med metformin XR gav en statistiskt signifikant större förbättring av HbA<sub>1c</sub> jämfört med respektive dos av kanagliflozin ensamt (100 mg och 300 mg) eller metformin XR ensamt (tabell 7).

**Tabell 7: Resultat från 26-veckors klinisk studie med aktiv kontroll av kanagliflozin som initial kombinationsterapi tillsammans med metformin \***

| Effektparameter                                | Metformin XR (N = 237) | Kanagliflozin 100 mg (N = 237) | Kanagliflozin 300 mg (N = 238) | Kanagliflozin 100 mg + metformin XR (N = 237) | Kanagliflozin 300 mg + metformin XR (N = 237) |
|--|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                    |                        |                                |                                |   |   |
| Baseline (medelvärde)                          | 8,81                   | 8,78                           | 8,77                           | 8,83  | 8,90  |
| Förändring från baseline (justerat medelvärde) | -1,30                  | -1,37                          | -1,42                          | -1,77   | -1,78   |

|   |      |                                     |                                     |                                      |                                      |
|---|------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Skillnad mot kanagliflozin 100 mg (justerat medelvärde) (95 % CI) †       |      |                                     |                                     | -0,40 <sup>‡</sup><br>(-0,59, -0,21) |                                      |
| Skillnad mot kanagliflozin 300 mg (justerat medelvärde) (95 % CI) †       |      |                                     |                                     |                                      | -0,36 <sup>‡</sup><br>(-0,56, -0,17) |
| Skillnad mot metformin XR (justerat medelvärde) (95 % CI) †               |      | -0,06 <sup>‡</sup><br>(-0,26, 0,13) | -0,11 <sup>‡</sup><br>(-0,31, 0,08) | -0,46 <sup>‡</sup><br>(-0,66, -0,27) | -0,48 <sup>‡</sup><br>(-0,67, -0,28) |
| <b>Procentuell andel patienter som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b> | 43   | 39                                  | 43                                  | 50 <sup>§§</sup>                     | 57 <sup>§§</sup>                     |
| <b>Kroppsvikt</b>   |      |                                     |                                     |                                      |                                      |
| Baseline (medelvärde) i kg  | 92,1 | 90,3                                | 93,0                                | 88,3                                 | 91,5                                 |
| % förändring från baseline (justerat medelvärde)                          | -2,1 | -3,0                                | -3,9                                | -3,5                                 | -4,2                                 |
| Skillnad mot metformin XR (justerat medelvärde) (95 % CI) †               |      | -0,9 <sup>§§</sup><br>(-1,6, -0,2)  | -1,8 <sup>§</sup><br>(-2,6, -1,1)   | -1,4 <sup>‡</sup><br>(-2,1, -0,6)    | -2,1 <sup>‡</sup><br>(-2,9, -1,4)    |

\* Intent-to-treat-population

† Minsta kvadratmedelvärde justerat för samvariabler inklusive baselinevärde och stratifieringsfaktor

‡ Justerat p = 0,001

§ Justerat p < 0,01

§§ Justerat p < 0,05

### Speciella patientgrupper

I tre studier utförda med speciella patientgrupper (äldre patienter, patienter med eGFR på 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> till < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och patienter med eller med hög risk för kardiovaskulär sjukdom) lades kanagliflozin till patientens pågående stabila diabetesbehandlingar (kost, monoterapi eller kombinationsbehandling).

#### *Äldre patienter*

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

#### *Patienter med eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> till < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

I en poolad analys av patienter (N = 721) med baseline eGFR på 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> till < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, gav kanagliflozin en kliniskt relevant minskning av HbA<sub>1c</sub> jämfört med placebo, med -0,47 % för kanagliflozin 100 mg och -0,52 % för kanagliflozin 300 mg. Patienter med baseline



eGFR på 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> till < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> som behandlats med kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, uppvisade i medeltal en minskad kroppsvikt på -1,8 % och -2,0 % jämfört med placebo.

Majoriteten av patienter med baseline eGFR på 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> till < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stod på insulin och/eller en sulfonureid (85 % [614/721]). I enlighet med den förväntade ökningen av hypoglykemi när ett läkemedel som inte är förknippat med hypoglykemi läggs till insulin och/eller sulfonureid, sågs en ökning av hypoglykemiepisoder/händelser när kanagliflozin lades till insulin och/eller en sulfonureid (se avsnitt 4.8).

### Fasteplasmaglukos

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

### Postprandiellt glukos

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

### Kroppsvikt

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

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

### Blodtryck

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

### Patienter med baseline-HbA<sub>1c</sub> > 10 % till ≤ 12 %

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

### Kardiovaskulära effekter

Kanagliflozins effekt på kardiovaskulära händelser hos vuxna med typ 2-diabetes med fastställd kardiovaskulär (CV) sjukdom eller med risk för CVD (minst två CV riskfaktorer), utvärderades i CANVAS Program (integrerad analys av studierna CANVAS och CANVAS-R). Dessa var multicenterstudier med multinationella, randomiserade, dubbelblinda parallellgrupper med liknande inklusions- och exklusionskriterier och patientpopulationer. I CANVAS Program jämfördes risken för Major Adverse Cardiovascular Event (MACE), definierat som en sammansättning av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke, mellan kanagliflozin och placebo i tillägg till standardbehandlingar för diabetes och aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom.

I CANVAS randomiserades patienterna 1:1:1 till kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg eller matchande placebo. I CANVAS-R randomiserades patienterna 1:1 till kanagliflozin 100 mg eller matchande placebo och titrering upp till 300 mg var tillåten (baserat på tolerabilitet och glykemiska behov) efter vecka 13. Samtidiga diabetes- och aterosklerotiska behandlingar kan justeras, beroende på vilken standardbehandling som ges för dessa sjukdomar.

Sammanlagt 10 134 patienter behandlades (4327 i CANVAS och 5807 i CANVAS-R; sammanlagt 4344 randomiserades till placebo och 5790 till kanagliflozin) med i genomsnitt 149 veckors exponering (i genomsnitt 223 veckors exponering i CANVAS och 94 veckors exponering i CANVAS-R). Vital status erhöles för 99,6 % av patienterna i båda studierna. Medelåldern var 63 år och 64 % var män. Sextiosex procent av patienterna hade en anamnes med fastställd kardiovaskulär sjukdom, där 56 % hade en anamnes med koronarsjukdom, 19 % med cerebrovaskulär sjukdom och 21 % med perifer vaskulär sjukdom; 14 % hade en anamnes med hjärtsvikt.

Genomsnittligt HbA<sub>1c</sub> vid baseline var 8,2 % och den genomsnittliga varaktigheten för diabetes var 13,5 år.

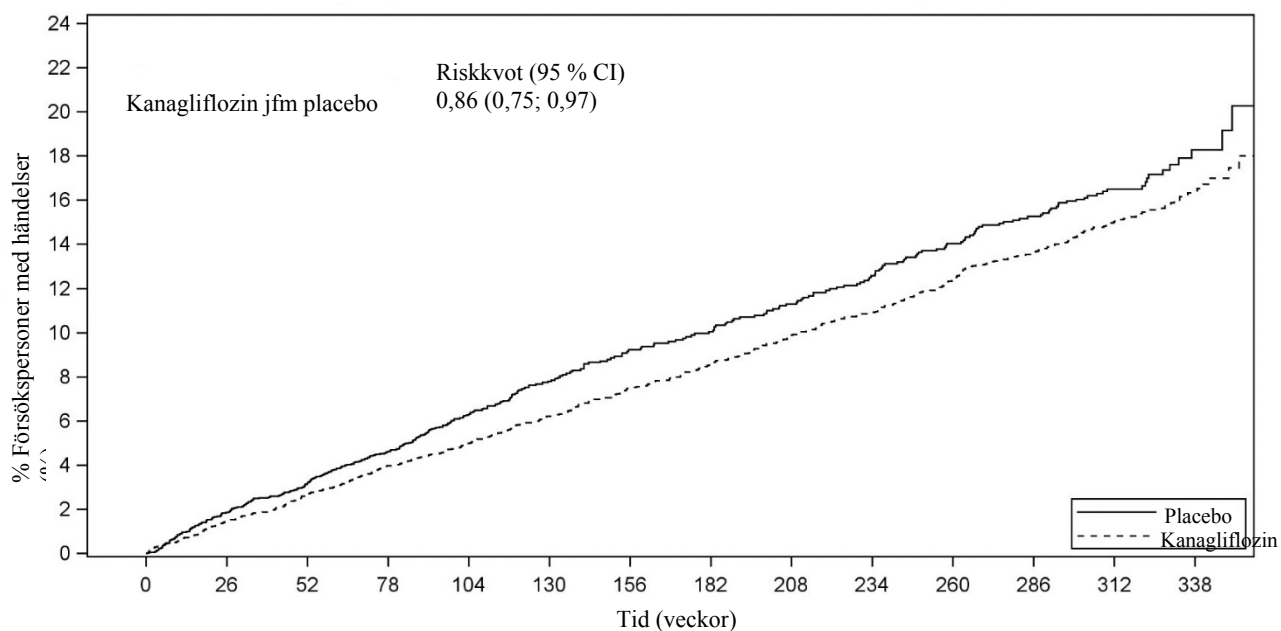
Njurfunktionen vid baseline var normal eller svagt försämrade hos 80 % av patienterna och måttligt försämrade hos 20 % av patienterna (medelvärde för eGFR var 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Vid baseline behandlades patienterna med ett eller flera läkemedel mot diabetes, inklusive metformin (77 %), insulin (50 %) och sulfonureider (43 %).

Den primära endpointen i CANVAS Program var tiden till första förekomsten av en MACE. Sekundära endpoints inom ett sekventiellt, villkorligt hypotestest var mortalitet och kardiovaskulär mortalitet av alla orsaker.

Patienterna i de poolade kanagliflozingrupperna (poolad analys av kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg och kanagliflozin som titrerats upp från 100 mg till 300 mg) hade en lägre förekomst av MACE jämfört med placebo: 2,69 jämfört med 3,15 patienter per 100 patientår (riskkvot för den poolade analysen: 0,86 (95 % CI: 0,75; 0,97)).

Baserat på Kaplan-Meier-kurvan för den första förekomsten av MACE, se nedan, sågs en minskning av MACE i kanagliflozingruppen så tidigt som vid vecka 26 och denna upprätthölls under hela studien (se Figur 1).

**Figur 1: Tid till första förekomsten av MACE**



| Försökspersoner | 0    | 26   | 52   | 78   | 104  | 130  | 156  | 182  | 208  | 234  | 260  | 286  | 312  | 338 |
|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Placebo         | 4347 | 4239 | 4153 | 4061 | 2942 | 1626 | 1240 | 1217 | 1187 | 1156 | 1120 | 1095 | 789  | 216 |
| Kanagliflozin   | 5795 | 5672 | 5566 | 5447 | 4343 | 2984 | 2555 | 2513 | 2460 | 2419 | 2363 | 2311 | 1661 | 448 |

Det fanns 2011 patienter med eGFR 30 till < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. MACE-fyndet i denna undergrupp stämde överens med fynden totalt sett.

Varje MACE-komponent bidrog positivt till den totala sammansättningen, se Figur 2. Resultat för doser på 100 mg och 300 mg kanagliflozin stämde överens med resultaten från grupperna som fick kombinerade doser.

**Figur 2: Behandlingseffekt för den primära, sammansatta endpointen och dess komponenter**

|  | Placebo<br>(n = 4347)<br>Deltagare<br>per 100<br>patientår | Kanagliflozin<br>(n = 5795)<br>Deltagare<br>per 100<br>patientår | Risikkvot (95 % CI) |
|--|--|--|---------------------|
| Sammanfatt endpoint av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke (tid till första förekomst; intent-to treat analysuppsättning) <sup>1</sup> | 3,15   | 2,69   | 0,86 (0,75–0,97)    |
| Kardiovaskulär död   | 1,28   | 1,16   | 0,87 (0,72–1,06)    |
| Icke-fatal hjärtinfarkt  | 1,16   | 0,97   | 0,85 (0,69–1,05)    |
| Icke-fatal stroke  | 0,84   | 0,71   | 0,90 (0,71–1,15)    |

<sup>1</sup> P-värde för överlägsenhet (2-sidigt) = 0,0158.

### Mortalitet av alla orsaker

I den kombinerade kanagliflozingruppen var risikkvoten för mortalitet av alla orsaker jämfört med placebo 0,87 (0,74, 1,01).

## Hjärtsvikt som kräver sjukhusvistelse

Kanagliflozin sänkte risken för hjärtsvikt som kräver sjukhusvistelse jämfört med placebo (riskkvot: 0,67; 95 % CI (0,52; 0,87)).

## Njurrelaterade endpoints

I CANVAS-programmet var riskkvoten för tiden till första utvärderade nefropatiska händelse (fördubbling av serumkreatinin, behov av njurersättningsterapi och njurdöd) 0,53 (95 % CI: 0,33, 0,84) för kanagliflozin (0,15 händelser per 100 patientår) jämfört med placebo (0,28 händelser per 100 patientår). Kanagliflozin minskade dessutom progressionen av albuminuri med 25,8 % jämfört med 29,2 % för placebo (riskkvot: 0,73; 95 % CI: 0,67, 0,79) hos patienter med baseline normo- eller mikroalbuminuri.

## Metformin

Den prospektiva randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den långsiktiga nyttan av intensiv blodsockerkontroll vid typ 2-diabetes. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter misslyckande av enbart diet visade:

- en signifikant minskning av den absoluta risken för någon diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 händelser/1 000 patientår),  $p = 0,0023$ , och jämfört med de kombinerade sulfonureid- och insulinmonoterapigrupperna (40,1 händelser/1 000 patientår),  $p = 0,0034$
- en signifikant minskning av den absoluta risken för någon diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, enbart diet 12,7 händelser/1 000 patientår,  $p = 0,017$
- en signifikant minskning av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 händelser/1 000 patientår, ( $p = 0,011$ ), och jämfört med de kombinerade sulfonureid- och insulinmonoterapigrupperna 18,9 händelser/1 000 patientår år ( $p = 0,021$ )
- en signifikant minskning i den absoluta risken för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, enbart diet 18 händelser/1 000 patientår, ( $p = 0,01$ ).

## Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Vokanamet för alla grupper av den pediatrika populationen för typ 2-diabetes (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Vokanamet

Bioekvivalensstudier hos friska individer visade att Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg och 150 mg/1000 mg kombinationstabletter är bioekvivalent med samtidig administrering av motsvarande doser av kanagliflozin och metformin som separata tabletter.

Administrering av Vokanamet 150 mg/1000 mg med mat förändrade inte den totala exponeringen av kanagliflozin. Det fanns ingen förändring i metformin AUC, men den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen hos metformin minskade med 16 % vid administrering med mat. En fördröjd tid till maximal plasmakoncentration observerades för båda substanserna (2 timmar för kanagliflozin och 1 timme för metformin) vid födointag. Dessa förändringar kommer sannolikt inte att vara kliniskt relevanta. Eftersom metformin rekommenderas att tas med mat för att minska förekomsten av gastrointestinala biverkningar rekommenderas att Vokanamet tas med mat för att minska gastrointestinal intolerabilitet som förknippas med metformin.

## Kanagliflozin

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

### Absorption

Den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten för kanagliflozin är cirka 65 %. Samtidig administrering av en fettrik måltid tillsammans med kanagliflozin hade ingen effekt på farmakokinetiken för kanagliflozin och kanagliflozin kan därför tas med eller utan mat (se avsnitt 4.2).

### Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen ( $V_d$ ) vid steady-state för kanagliflozin efter en enstaka intravenös infusion till friska individer var 83,5 liter, vilket tyder på omfattande vävnadsdistribution. Kanagliflozin binds i hög utsträckning till proteiner i plasma (99 %), främst albumin. Proteinbindningen är oberoende av plasmakoncentrationerna av kanagliflozin. Plasmaproteinbindningen påverkas inte på något väsentligt sätt hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

### Metabolism

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

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

### Eliminering

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

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

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

## Speciella patientgrupper

### *Nedsatt njurfunktion*

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

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

Kanagliflozin avlägsnades i försumbar utsträckning av hemodialys.

### *Nedsatt leverfunktion*

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

Dessa skillnader betraktas ej som kliniskt betydelsefulla.

### *Äldre ( $\geq 65$ år)*

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

### *Pediatrik population*

En pediatrik fas I-studie undersökte farmakokinetiken och farmakodynamiken för kanagliflozin hos barn och ungdomar  $\geq 10$  till  $< 18$  år med typ 2-diabetes mellitus. De observerade farmakokinetiska och farmakodynamiska svaren överensstämde med svaren funna hos vuxna individer.

### *Andra speciella patientgrupper*

#### Farmakogenetik

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

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

#### Metformin

#### Absorption

Efter en oral dos av metforminhydrokloridtablett nås  $C_{\text{max}}$  efter ca 2,5 timmar ( $T_{\text{max}}$ ). Absolut biotillgänglighet hos en 500 mg eller en 850 mg metforminhydrokloridtablett är ca 50-60 % hos friska individer. Efter en oral dos var den icke absorberade fraktionen som återfanns i faeces 20-30 %.

Efter oral administrering är absorptionen av metformin mättad och ofullständig. Det antas att farmakokinetiken för metformins absorption är icke-linjär.

Vid rekommenderade metformindoser och doseringsintervall nås plasmakoncentrationens steady-state inom 24-48 timmar och är i allmänhet mindre än 1 µg/ml. I kontrollerade kliniska studier steg inte  $C_{max}$  över 5 µg/ml, inte ens vid maximala doser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin. Efter oral administrering av en 850 mg tablett observerades en 40 % lägre maximal plasmakoncentration, en 25 % minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden till maximal plasmakoncentration. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen är försumbar. Metformin tas upp i erythrocyter. Toppen i blodet är lägre än toppen i plasma och uppträder vid ungefär samma tid. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Den genomsnittliga  $V_d$  varierade mellan 63-276 liter.

### Metabolism

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

### Eliminering

Renalt clearance hos metformin är > 400 ml/min, vilket tyder på att metforminhydroklorid elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en oral dos är den terminala eliminationshalveringstiden ca 6,5 timmar.

När njurfunktionen är nedsatt minskar renalt clearance proportionellt med kreatininclearance och därmed förlängs eliminationshalveringstiden vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma.

### Pediatrisk population

Singeldosstudie: Efter engångsdoser av metforminhydroklorid 500 mg visade pediatrika patienter en liknande farmakokinetisk profil som den hos friska vuxna.

Flerdosstudie: Data är begränsade till en studie. Efter upprepade doser med 500 mg två gånger dagligen under 7 dagar hos pediatrika patienter minskade  $C_{max}$  och  $AUC_{0-t}$  med ca 33 % respektive 40 % jämfört med den hos vuxna diabetiker som fick upprepade doser med 500 mg två gånger dagligen under 14 dagar. Eftersom dosen titreras individuellt baserat på glykemisk kontroll har detta en begränsad klinisk relevans.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Kanagliflozin

Prekliniska data avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

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

I en studie på embryonal-/fosterutveckling hos råttor observerades fördröjd ossifikation i mellanfotsben efter systemiska exponeringar motsvarande 73 gånger och 19 gånger högre än den kliniska exponeringen vid doserna 100 mg och 300 mg. Det är okänt om fördröjd ossifikation beror på kanagliflozins effekter på kalciumhomeostasen som setts hos fullvuxna råttor.

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie där kanagliflozin gavs till honråttor från dag 6 under dräktigheten till dag 20 under diandret resulterade i minskad kroppsvikt hos han- och honavkomman

vid för modern toxiska doser > 30 mg/kg/dag (exponering  $\geq$  5,9 gånger exponeringen för människa vid MRHD). Toxiciteten hos modern var begränsad till minskad viktökning.

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

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

### Metformin

Prekliniska data avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och fertilitet visade inte några särskilda risker för människa.

Miljöriskbedömning: ingen inverkan på miljön kan förväntas från klinisk användning av någon av de aktiva substanserna kanagliflozin eller metformin i Vokanamet.

### Kanagliflozin/metformin

I en studie på embryonal-/fosterutveckling hos råttor orsakade metformin ensamt (300 mg/kg/dag) frånvarande/ofullständig benbildning, medan kanagliflozin ensamt (60 mg/kg/dag) inte hade några effekter. När kanagliflozin/metformin administrerades med 60/300 mg/kg/dag (exponeringsnivå 11 respektive 13 gånger den kliniska exponeringen för kanagliflozin och metformin vid doser med 300/2000 mg), var effekten mer uttalad jämfört med metformin ensamt.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa  
Hypromellos  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat



## Filmdragering

### Vokanamet 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Makrogol (3350)  
Poly(vinylalkohol)  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)  
Svart järnoxid (E172)

### Vokanamet 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Makrogol (3350)  
Poly(vinylalkohol)  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)

### Vokanamet 150 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Makrogol (3350)  
Poly(vinylalkohol)  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)

### Vokanamet 150 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Makrogol (3350)  
Poly(vinylalkohol)  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)  
Svart järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-burk med barnsäkert lock, försegling och torkmedel.  
Burkarna innehåller 20 eller 60 filmdragerade tabletter.

Förpackningsstorlekar:  
1 x 20 filmdragerade tabletter  
1 x 60 filmdragerade tabletter

Multiförpackning innehållande 180 (3 x 60) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/918/001 (20 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/002 (60 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/003 (180 filmdragerade tabletter)

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/918/004 (20 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/005 (60 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/006 (180 filmdragerade tabletter)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/918/007 (20 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/008 (60 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/009 (180 filmdragerade tabletter)

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/918/010 (20 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/011 (60 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/012 (180 filmdragerade tabletter)

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23 april 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 18 december 2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## **BILAGA II**

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

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Vokanamet 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
kanagliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 50 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.  
Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 50 mg kanagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.  
Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 150 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.  
Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 150 mg kanagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

20 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg – 20 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg – 60 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg – 20 filmdragerade tabletter)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg – 60 filmdragerade tabletter)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.



**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG FÖR 1 DEL AV MULTIFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Vokanamet 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
kanagliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 50 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.  
Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 50 mg kanagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.  
Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 150 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.  
Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 150 mg kanagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter. Del av multipelförpackning som innehåller 3 burkar, får ej säljas separat.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg – 180 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg – 180 filmdragerade tabletter)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

vokanamet 50 mg/850 mg  
vokanamet 50 mg/1000 mg  
vokanamet 150 mg/850 mg  
vokanamet 150 mg/1000 mg

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### BURKETIKETT

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Vokanamet 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
kanagliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 50 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.  
Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 50 mg kanagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.  
Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 150 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.  
Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 150 mg kanagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

20 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg – 20 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg – 60 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg – 180 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg – 20 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg – 60 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg – 180 filmdragerade tabletter)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING BESTÅENDE AV 3 FÖRPACKNINGAR (INKLUSIVE BLUE BOX)

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Vokanamet 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
kanagliflozin/metforminhydroklorid

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

Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 50 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.  
Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 50 mg kanagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.  
Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 150 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.  
Varje tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 150 mg kanagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipelförpackning: 180 (3 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg – 180 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 filmdragerade tabletter)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg – 180 filmdragerade tabletter)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

vokanamet 50 mg/850 mg  
vokanamet 50 mg/1000 mg  
vokanamet 150 mg/850 mg  
vokanamet 150 mg/1000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. BIPACKSEDEL**



## Bipacksedel: Information till patienten

**Vokanamet 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter**  
**Vokanamet 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter**  
**Vokanamet 150 mg/850 mg filmdragerade tabletter**  
**Vokanamet 150 mg/1000 mg filmdragerade tabletter**

kanagliflozin/metforminhydroklorid

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

### **1. Vad Vokanamet är och vad det används för**

Vokanamet innehåller två olika aktiva substanser, kanagliflozin och metformin. De är två läkemedel som på olika sätt hjälper till att sänka blodsockret och som kan förebygga hjärtsjukdom hos vuxna med typ 2-diabetes.

Detta läkemedel kan användas ensamt eller tillsammans med andra läkemedel som du eventuellt redan använder för att behandla din typ 2-diabetes (t.ex. insulin, en DPP-4-hämmare [t.ex. sitagliptin, saxagliptin eller linagliptin], en sulfonureid [t.ex. glimepirid eller glipizid] eller pioglitazon) och som sänker blodsockervärdena. Du kanske redan tar ett eller flera av dessa läkemedel för att behandla din typ 2-diabetes. Vokanamet används när ditt blodsocker inte kan kontrolleras tillräckligt med metformin givet ensamt eller tillsammans med andra läkemedel mot diabetes. Om du redan tar både kanagliflozin och metformin som separata tabletter kan Vokanamet ersätta dessa som en tablett.

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

### **Vad är typ 2-diabetes?**

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

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Vokanamet**

**Ta inte Vokanamet:**

- om du är allergisk mot kanagliflozin, metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har leverproblem

- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion
- om du har okontrollerad diabetes med exempelvis svår hyperglykemi (høgt blodsocker), illamående, kräkningar, diarré, snabb viktning, laktatacidos (se "Risk för laktatacidos" nedan) eller ketoacidos. Ketoacidos är ett tillstånd där ämnen som kallas ketonkroppar ansamlas i blodet, vilket kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen är bland annat magont, snabb och djup andning, sömnhet eller att din andedräkt får en annorlunda, fruktig lukt.
- om du har en allvarlig infektion
- om kroppen har förlorat mycket vatten (uttorkning), t.ex. genom långvarig eller allvarlig diarré, eller om du har kräkts flera gånger i följd
- om du har ett förstadium till diabeteskoma, så kallad diabetisk pre-koma.
- om du nyligen har haft en hjärtinfarkt eller har allvarliga problem med blodcirkulationen, t.ex. "chock" eller andningssvårigheter
- om du dricker för mycket alkohol (antingen varje dag eller då och då)
- om du har eller nyligen har haft hjärtsvikt.

## Varningar och försiktighet

### Risk för laktatacidos

Vokanamet kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga, biverkningen laktatacidos, i synnerhet om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för att utveckla laktatacidos är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och tillstånd där en del av kroppen har minskad syretillförsel (bland annat akut svår hjärtsjukdom).

Om något av ovanstående gäller dig ska du tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Vokanamet tillfälligt om du har ett tillstånd som kan vara förknippat med uttorkning**, såsom kraftiga kräkningar, diarré, feber, exponering för värme eller om du dricker mindre vätska än normalt. Tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Vokanamet och tala omedelbart med läkare eller uppsök närmaste sjukhus om du får något av symtomen på laktatacidos** eftersom tillståndet kan leda till koma.

Symtomen på laktatacidos är bland annat:

- kräkningar
- buksmärta (magont)
- muskelkramper
- en allmän känsla av att inte må bra och uttalad trötthet
- svårt att andas
- sänkt kroppstemperatur och puls.

Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus.

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

- om vad du kan göra för att förhindra uttorkning (se avsnitt 4 för tecken på uttorkning).
- om du har typ 1-diabetes, eftersom Vokanamet inte ska användas mot denna sjukdom.
- om du upplever snabb viktnedgång, illamående eller kräkningar, magsmärta, kraftig törst, snabb och djup andning, förvirring, onormal sömnhet eller trötthet, en söttaktig andedräkt, en söttaktig smak eller metallsmak i munnen eller en annorlunda lukt på urin eller svett, ska du tala med läkare eller uppsöka närmaste sjukhus omedelbart. Dessa symtom kan vara tecken på "diabetesketoacidos" – ett sällsynt men allvarligt, i vissa fall livshotande problem du kan få vid diabetes p.g.a. förhöjda nivåer av "ketonkroppar" i urinen eller blodet. Detta visar sig i tester. Risken för att utveckla diabetesketoacidos kan öka vid utdragen fasta, hög alkoholkonsumtion, vätskebrist, plötslig sänkning av insulindosen eller ett större behov av insulin på grund av en större operation eller en allvarlig sjukdom.
- om du någonsin har haft allvarliga hjärtproblem eller har haft en stroke
- om du tar läkemedel för att sänka blodtrycket (antihypertensiva medel) eller någon gång har haft lågt blodtryck (hypotension). Mer information ges nedan under rubriken "Andra läkemedel och Vokanamet".

- om du har genomgått en amputation av en nedre extremitet.
- det är viktigt att regelbundet kontrollera dina fötter och att följa alla råd om fotvård och tillräckligt intag av vätska som du får av din hälso- och sjukvårdspersonal. Du bör omedelbart kontakta din läkare om du upptäcker sår eller missfärgningar eller om du känner dig öm eller har ont i fötterna. Vissa studier tyder på att användning av kanagliflozin kan ha bidragit till risken för amputation av nedre extremiteter (framförallt amputationer av tår och mellanfot).
- tala genast med din läkare om du drabbas av en kombination av symtom som smärta, ömhet, rodnad eller svullnad i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen tillsammans med feber eller allmän sjukdomskänsla. Dessa symtom kan vara ett tecken på en sällsynt men allvarlig och i värsta fall livshotande infektion som kallas nekrotiserande fasciit i perineum eller Fourniers gangrän vilken förstör vävnaden under huden. Fourniers gangrän måste behandlas omedelbart.
- om du har tecken på en svampinfektion i underlivet, t.ex. irritation, klåda, annorlunda flytningar eller dålig lukt

### **Njurfunktion**

Dina njurar kommer att kontrolleras med hjälp av ett blodprov innan du börjar ta, och under behandlingen med Vokanamet. Under behandling med Vokanamet kommer läkaren att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året eller oftare om du är äldre och/eller om din njurfunktion försämras.

### **Kirurgiska ingrepp**

Om du ska genomgå en större operation måste du sluta ta Vokanamet under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du måste sluta ta Vokanamet och när du ska börja ta det igen.

Din läkare kommer att avgöra om du behöver någon annan behandling för att kontrollera ditt blodsocker under tiden som du har slutat ta Vokanamet. Det är viktigt att du följer läkarens anvisningar noga.

### **Socket i urinen**

På grund av sättet som kanagliflozin fungerar på kommer din urin att ge positiva testsvar för socker (glukos) medan du behandlas med läkemedlet.

### **Barn och ungdomar**

Vokanamet rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år, eftersom det saknas data för dessa patienter.

### **Andra läkemedel och Vokanamet**

Om du behöver få en injektion i blodet med kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med röntgen eller datortomografi måste du sluta ta Vokanamet före eller vid tidpunkten för injektionen. Läkaren avgör när du måste sluta ta Vokanamet och när du ska börja ta det igen.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen till detta är att detta läkemedel kan påverka funktionen hos vissa andra läkemedel. En del andra läkemedel kan också påverka hur detta läkemedel fungerar. Du kan behöva göra fler blodsocker- och njurfunktionstester, eller så kan läkaren behöva justera dosen av Vokanamet. Det är särskilt viktigt att du nämner följande:

- insulin eller en sulfonureid (t.ex. glimepirid eller glipizid) mot diabetes - läkaren kan vilja minska dosen för att undvika att blodsockernivån blir för låg (hypoglykemi)
- läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika)
- Johannesört (ett naturläkemedel för att behandla depression)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital (läkemedel som används för att kontrollera krampanfall)
- efavirenz eller ritonavir (läkemedel som används för behandling av HIV-infektion)
- rifampicin (ett antibiotikum som används mot tuberkulos)
- kolestyramin (ett läkemedel för att minska kolesterolnivåerna i blodet). Se avsnitt 3, ”Intag av läkemedlet”.

- digoxin eller digitoxin (läkemedel som används mot vissa hjärtproblem). Nivån av digoxin eller digitoxin i blodet kan behöva kontrolleras om de tas samtidigt med Vokanamet.
- dabigatran (blodförtunnande läkemedel som minskar risken för blodpropp)
- läkemedel som innehåller alkohol. Se avsnitt "Vokanamet med alkohol".
- cimetidin (läkemedel som används för att behandla magbesvär)
- kortikosteroider (används för att behandla en rad olika tillstånd såsom allvarlig inflammation i huden eller astma) som tas genom munnen, som en injektion eller som andas in
- beta 2-agonister (t.ex. salbutamol eller terbutalin) som används för behandling av astma.
- läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation (NSAID-läkemedel och COX 2-hämmare, såsom ibuprofen och celecoxib)
- vissa läkemedel för behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister).

### **Vokanamet med alkohol**

Undvik högt alkoholintag medan du tar Vokanamet eftersom alkohol kan öka risken för laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet").

### **Graviditet och amning**

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

Kanagliflozin, en av de verksamma substanserna i Vokanamet, ska inte användas under graviditet. Tala med läkare om bästa sättet att kontrollera ditt blodsocker utan Vokanamet så snart du vet att du är gravid.

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

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

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

### **Vokanamet innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du tar Vokanamet**

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

### **Hur mycket man ska ta**

- Dosen av Vokanamet är en tablett två gånger dagligen.
- Styrkan Vokanamet som du kommer att ta varierar beroende på ditt tillstånd och mängden kanagliflozin och metformin som behövs för att kontrollera ditt blodsocker.
- Läkaren kommer att förskriva den styrka som är rätt för dig.

### **Intag av läkemedlet**

- Svälj tabletten hel med vatten.
- Det är bäst att ta tabletten i samband med måltid. Detta kommer att minska risken för att få en orolig mage.
- Försök att ta tabletten vid samma tidpunkt varje dag. Detta kommer att hjälpa dig att komma ihåg att ta den.
- Om läkaren har förskrivit kanagliflozin tillsammans med något kolesterolsänkande läkemedel som kolestyramin, bör du ta detta läkemedel minst 1 timme innan eller 4 till 6 timmar efter det kolesterolsänkande läkemedlet.

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

### **Kost och motion**

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

### **Om du har tagit för stor mängd av Vokanamet**

Eftersom Vokanamet innehåller metformin kan du få laktatacidos om du har tagit för stor mängd av detta läkemedel. Om det händer dig kan du behöva omedelbar sjukhusvård eftersom laktatacidos kan leda till koma. Symtom på laktatacidos inkluderar kräkningar, magont, muskelkramper, en allmän känsla av att inte må bra med uttalad trötthet eller andningssvårigheter. Ytterligare symtom är sänkt kroppstemperatur och sänkt puls. Sluta genast ta läkemedlet och uppsök läkare eller närmaste sjukhus omedelbart (se avsnitt 2). Ta med dig läkemedelsförpackningen.

### **Om du har glömt att ta Vokanamet**

- Om du glömmer att ta en dos ska du ta den så fort du kommer ihåg det. Men om det är dags för nästa dos, hoppas du över den bortglömda dosen.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Vokanamet**

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

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

## **4. Eventuella biverkningar**

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

**Sluta ta Vokanamet och tala med läkare eller uppsök närmaste sjukhus omedelbart om du får någon av följande allvarliga biverkningar:**

### **Allvarlig allergisk reaktion (sällsynt, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer)**

Möjliga tecken på en allvarlig allergisk reaktion kan inkludera:

- svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg som kan leda till svårigheter att andas eller svälja.

### **Laktatacidos (mycket sällsynt, kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)**

Vokanamet kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga biverkningen laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet"). Om detta händer dig måste du **sluta ta Vokanamet och genast tala med läkare eller uppsöka närmaste sjukhus** eftersom laktatacidos kan leda till koma.

### **Diabetesketoacidosis (sällsynt, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer)**

Detta är tecken på diabetesketoacidosis (se även avsnitt 2):

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

Detta kan förekomma oavsett blodsockernivåer. Läkaren kan bestämma att tillfälligt eller permanent avbryta behandlingen med Vokanamet.

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

- förlust av för mycket vätska från kroppen (uttorkning). Detta händer oftare hos äldre personer (75 år och äldre), personer med njurproblem och personer som tar vattendrivande läkemedel (diuretika).

Möjliga tecken på uttorkning är:

- känsla av yrsel eller svindel
- svimningar eller yrsel när du reser dig upp
- torr eller klibbig mun, väldig törst
- känsla av matthet eller trötthet
- att man kissar väldigt lite eller inget alls
- snabba hjärtslag.

### **Informera läkare så snabbt som möjligt om du får någon av följande biverkningar:**

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

- låg blodsockernivå (hypoglykemi) när du tar detta läkemedel tillsammans med insulin eller en sulfonureid (t.ex. glimepirid eller glipizid).

Möjliga tecken på lågt blodsocker är:

- dimsyn
- stickningar i läpparna
- darrningar, svettningar, blekhet
- förändrad sinnesstämning eller ångest eller förvirring.

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

#### **Andra biverkningar när du enbart tar kanagliflozin:**

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

- svampinfektion i slidan.

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

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

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

- hudutslag eller hudrodnad – detta kan klia och inkludera utslag med upphöjda bulor, vätskande utslag eller blåsor
- nässelutslag
- blodprov kan visa på förändringar relaterade till njurfunktion (ökat kreatinin eller urea) eller ökat kalium.
- blodprov kan visa förhöjda nivåer av blodfosfat
- benfraktur
- njursvikt (i huvudsak som en följd av för stor vätskeförlust från kroppen).
- amputationer av nedre extremiteter (framförallt tår), särskilt om du har hög risk för hjärtsjukdom.
- fimos – svårighet att dra tillbaka förhuden runt ollonet längst ut på penis.

### **Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)**

- nekrotiserande fasciit i perineum eller Fourniers gangrän, en allvarlig mjukvävnadsinfektion i könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen.

### **Biverkningar när du enbart tar metformin och som inte har beskrivits för kanagliflozin:**

- mycket vanliga: illamående, kräkningar, diarré, magont och förlorad matlust
- vanliga: en metallisk smak (smakförändringar)
- mycket sällsynta: vitamin B12-brist (kan orsaka blodbrist – för lågt antal röda blodkroppar), störningar i leverfunktionstest, gulsot (inflammation i levern) och klåda.

### **Rapportering av biverkningar**

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

## **5. Hur Vokanamet ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras vid högst 30 °C.

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

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

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- De aktiva substanserna är kanagliflozin och metforminhydroklorid.
  - Varje 50 mg/850 mg tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 50 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.
  - Varje 50 mg/1000 mg tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 50 mg kanagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.
  - Varje 150 mg/850 mg tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 150 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.

- Varje 150 mg/1000 mg tablett innehåller kanagliflozinhemihydrat motsvarande 150 mg kanagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, hypromellos, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat
  - Filmdragering:
    - 50 mg/850 mg tabletter: makrogol 3350, poly(vinylalkohol), talk, titandioxid (E171), röd järnoxid (E 172) och svart järnoxid (E 172).
    - 50 mg/1000 mg tabletter: makrogol 3350, poly(vinylalkohol), talk, titandioxid (E171), gul järnoxid (E 172) och röd järnoxid (E 172).
    - 150 mg/850 mg tabletter: makrogol 3350, poly(vinylalkohol), talk, titandioxid (E171) och gul järnoxid (E 172).
    - 150 mg/1000 mg tabletter: makrogol 3350, poly(vinylalkohol), talk, titandioxid (E171), röd järnoxid (E 172) och svart järnoxid (E 172).

#### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

- Vokanamet 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är rosa, kapselformade, 20 mm långa och märkta med "CM" på ena sidan och "358" på den andra sidan.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är beige, kapselformade, 21 mm långa och märkta med "CM" på ena sidan och "551" på den andra sidan.
- Vokanamet 150 mg/850 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är ljusgula, kapselformade, 21 mm långa och märkta med "CM" på ena sidan och "418" på den andra sidan.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är lila, kapselformade, 22 mm långa och märkta med "CM" på ena sidan och "611" på den andra sidan.

Vokanamet tillhandahålls i HDPE-burkar med barnsäkert lock. Förpackningsstorlekar är kartonger med 20 och 60 tabletter, och multiförpackningskartonger med 180 tabletter (3 burkar med 60 tabletter vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

#### **Tillverkare**

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

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

**België/Belgique/Belgien**  
Mundipharma Comm VA  
Blarenberglaan 3C  
B-2800 Mechelen  
Tél/Tel: +32 15 45 11 80

**Lietuva**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Konstitucijos pr. 21C  
LT-08130 Vilnius  
Lithuania  
Tel: +370 5 278 68 88



**България**

ТП „Мундифарма медикъл ООД“  
ул. „Кораб планина“ № 8  
офис 1  
София 1407  
Тел.: +359 2 962 13 56

**Česká republika**

Mundipharma GesmbH. Austria - organizační  
složka ČR  
Karolinská 650/1  
CZ-186 00 Praha 8 – Karlín  
Tel: +420 222 318 221

**Danmark**

Mundipharma A/S  
Frydenlundsvej 30  
DK-2950 Vedbæk  
Tlf: +45 45 17 48 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Mundipharma Comm VA  
Blarenberglaan 3C  
B-2800 Mechelen  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 15 45 11 80

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.  
Leusderend 24  
NL-3832 RC Leusden  
Tel: +31 33 450 82 70

**Norge**

Mundipharma AS  
Dicks vei 10B  
NO-1366-Lysaker  
Tlf: +47 67 51 89 00

**Österreich**

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.  
Apollgasse 16-18  
A-1070 Wien  
Tel: +43 1 523 25 05 -0

**Polska**

Mundipharma Polska Sp. z o.o.  
ul. Kochanowskiego 45a  
PL – 01-864 Warszawa  
Tel.: +48 22 866 87 12

**Portugal**

Mundipharma Farmacêutica Lda  
Lagoas Park - Edifício 8  
PT-2740-268 Porto Salvo  
Tel: +351 21 90 13 162

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București  
Tel: +40 21 207 1800

**Ireland**

Mundipharma Pharmaceuticals Limited  
Millbank House, Arkle Road  
Sandyford  
IRL-Dublin 18  
Tel: +353 1 2063800

**Ísland**

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

**Italia**

Mundipharma Pharmaceuticals Srl  
Via G. Serbelloni 4  
I-20122 Milano  
Tel: +39 02 3182881

**Κύπρος**

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd  
Οθέλλου 13, Βιομηχανική Περιοχή Ιδαλίου  
CY-2540 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 815656

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 00

**Slovenská republika**

Mundipharma Ges.m.b.H.-o.z.  
Svätoplukova 28  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 2 6381 1611

**Suomi/Finland**

Mundipharma Oy  
Rajatorpantie 41B  
FI-01640 Vantaa/Vanda  
Puh/Tel: +358 9 8520 2065

**Sverige**

Mundipharma AB  
Mölnsdalsvägen 30B  
S-412 63 Göteborg  
Tel: +46 31 773 75 30

**United Kingdom**

Napp Pharmaceuticals Limited,  
Cambridge Science Park,  
Milton Road,  
Cambridge, CB4 0AB  
Tel: +44 1223 424444

**Denna bipacksedel ändrades senast <{månad ÅÅÅÅ}>**

**Övriga informationskällor**

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