

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

En lyserød, kapselformet tablet, 20 mm lang, med konventionel (umiddelbar) udløsning, filmovertrukket og præget med "CM" på den ene side og "358" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vokanamet er indiceret til voksne fra og med 18 år med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion til forbedring af glykæmisk kontrol:

- hos patienter, der ikke er velkontrollerede med den maksimale tolererede dosis metformin alene
- hos patienter, der får den maksimale tolererede dosis metformin sammen med andre glucosesænkende lægemidler inklusive insulin, når disse ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 vedrørende data om forskellige tillægsbehandlinger)
- hos patienter, der allerede er i behandling med en kombination af canagliflozin og metformin som separate tabletter.

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

Til patienter med utilstrækkelig kontrol med den maksimale tolererede dosis metformin

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

Til patienter ved skift fra separate tabletter med canagliflozin og metformin

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

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

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

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

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

Særlige populationer

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med en estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) på 60 ml/min/1,73 m² til < 90 ml/min/1,73 m² eller kreatininclearance (CrCl) på 60 ml/min til < 90 ml/min.

Vokanamet må ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73m² eller CrCl < 60 ml/min) på grund af det aktive stof metformin (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Til oral anvendelse

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Diabetisk ketoacidose, praecoma diabeticum
- Moderat til svært nedsat nyrefunktion (patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min) (se pkt. 4.2 og 4.4)
- Akutte lidelser, der kan påvirke nyrefunktionen, såsom dehydrering, svær infektion, shock (se pkt. 4.4)
- Akut eller kronisk sygdom, der kan give vævshypoksi, såsom hjerteinsufficiens, nyresvigt, nyligt myokardieinfarkt, shock
- Nedsat leverfunktion, akut alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.2 og 4.5)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Vokanamet er ikke undersøgt hos patienter med type 1-diabetes og kan derfor ikke anbefales til denne patientgruppe.

Laktatacidose

Laktatacidose er en sjælden, men alvorlig (høj mortalitet medmindre behandling iværksættes hurtigt), metabolisk komplikation, der kan forekomme ved akkumulering af metformin. De rapporterede tilfælde af laktatacidose hos patienter, der fik metformin, forekom især hos patienter med diabetes og signifikant nyresvigt. Incidensen af laktatacidose kan og bør reduceres ved også at vurdere andre risikofaktorer såsom dårligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste, et voldsomt alkoholforbrug, nedsat leverfunktion og tilstande associeret med hypoksi.

Diagnose

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

Derefter kan følge acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, hypotermi og koma. Diagnostiske laboratoriefund omfatter nedsat pH i blodet, plasmalaktat over 5 mmol/l og forhøjet anion-gap og laktat/pyruvat-forhold. Ved mistanke om metabolisk acidose bør lægemidlet seponeres, og patienten skal hasteindlægges (se pkt. 4.9). Læger bør advare patienterne om risikoen for laktatacidose og om symptomer derpå.

Nyrefunktion

Da metformin udskilles gennem nyrerne, og akkumulering af metformin kan udløse laktatacidose, skal eGFR eller kreatininclearance bestemmes før behandlingsstart og derefter regelmæssigt:

- mindst én gang om året hos patienter med normal nyrefunktion
- mindst to til fire gange om året hos patienter med eGFR (kreatininclearance) i den lave ende af normalområdet samt hos ældre patienter.

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

Administration af iodholdigt kontraststof

Intravaskulær administration af iodholdige kontraststoffer i forbindelse med radiologiske undersøgelser kan føre til nyresvigt. Dette kan inducere akkumulering af metformin, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose. Vokanamet skal derfor seponeres før eller på tidspunktet for undersøgelsen og må ikke genoptages før 48 timer efter undersøgelsen og først, når nyrefunktionen er blevet kontrolleret og fundet normal (se pkt. 4.5).

Kirurgi

Eftersom Vokanamet indeholder metformin, skal behandlingen seponeres 48 timer før elektiv kirurgi under universel, spinal eller epidural anæstesi. Behandlingen må først genoptages 48 timer efter indgrebet eller efter overgang til oral ernæring, og kun hvis nyrefunktionen er fundet normal.

Anvendelse til patienter med risiko for bivirkninger med relation til volumendepletering

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

Forsigtighed tilrådes hos patienter, hos hvem et blodtryksfald udløst af canagliflozin kunne være risikabelt, f.eks. patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, patienter i behandling med antihypertensiva eller med hypotension i anamnesen, patienter, der får diuretika, eller ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt.4.2 og 4.8).

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

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

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

Diabetisk ketoacidose

I kliniske forsøg og efter markedsføring er der rapporteret om sjældne og undertiden livstruende tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA) hos patienter i behandling med SGLT2-hæmmere, herunder canagliflozin. I en række af disse tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet blodglucose, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det vides ikke, om højere doser af canagliflozin vil øge risikoen for DKA.

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

Vokanamet skal straks seponeres hos patienter med formodet eller verificeret DKA.

Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som hospitalsindlægges for at få foretaget større operationer eller i forbindelse med akut alvorlig sygdom. I begge tilfælde kan behandlingen med Vokanamet genoptages, når patientens tilstand er stabil.

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

Patienter, der kan have en højere risiko for DKA, omfatter patienter med lav restfunktion af betaceller (f.eks. patienter med type 2-diabetes med lavt C-peptid, latent autoimmun diabetes hos voksne

(LADA) eller patienter med pancreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der medfører lavt fødeindtagelse eller svær dehydrering, patienter, hvis insulindosis er blevet nedsat, samt patienter med øget insulinbehov på grund af akut sygdom, kirurgi eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere skal anvendes med forsigtighed til disse patienter.

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

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

Forhøjet hæmatokrit

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

Ældre (≥ 65 år)

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

Genitale svampeinfektioner

I kliniske studier med canagliflozin blev der i overensstemmelse med mekanismen bag hæmning af natrium-glucose-cotransportør 2 (SGLT-2-hæmning), der øger UGE, rapporteret om vulvovaginal candidiasis hos kvinder og balanitis eller balanopostitis hos mænd (se pkt. 4.8). Der sås en øget sandsynlighed for, at mandlige og kvindelige patienter med genitale svampeinfektioner i anamnesen fik infektioner. Balanitis og balanopostitis optrådte primært hos mandlige patienter, der ikke var omskåret. Der sås sjældne tilfælde af fimose, og somme tider blev patienten omskåret. De fleste genitale svampeinfektioner blev behandlet med topikale antimykotika, enten efter lægeordination eller som egenbehandling under fortsat behandling med Vokanamet.

Hjertesvigt

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

Laboratorieundersøgelser af urin

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

CANAGLIFLOZIN

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

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

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

Insulin og β -cellestimulerende midler

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

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på canagliflozin

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

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

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

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

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

Canagliflozins indvirkning på andre lægemidler

Digoxin

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

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

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

Interferens mellem lægemidlet og laboratorieprøver

1,5-AG-test

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

METFORMIN

Ikke anbefalede kombinationer

Alkohol

Ved akut alkoholforgiftning ses en øget risiko for laktacidose (især i forbindelse med faste, fejlernæring eller nedsat leverfunktion) på grund af det aktive stof metformin i Vokanamet (se pkt. 4.4). Indtagelse af alkohol og lægemidler, der indeholder alkohol, bør undgås.

Iodholdige kontraststoffer

Intravaskulær administration af iodholdige kontraststoffer i radiologiske studier kan føre til nyresvigt og resultere i akkumulering af metformin og risiko for laktacidose. Vokanamet skal derfor seponeres før eller på tidspunktet for testen og må ikke genoptages, før der er gået 48 timer efter testen, og først når nyrefunktionen atter er blevet evalueret og fundet normal (se pkt. 4.4).

Kationiske lægemidler

Kationiske lægemidler, der elimineres ved tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved at konkurrere om de fælles transportsystemer i nyretubuli. Et studie udført hos syv normale raske forsøgspersoner viste, at cimetidin administreret i en dosis på 400 mg to gange dagligt øgede metformins AUC med 50 % og C_{max} med 81 %. Tæt glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for det anbefalede doseringsinterval og ændring af diabetesbehandlingen bør derfor overvejes ved samtidig administration af kationiske lægemidler, der elimineres ved tubulær sekretion (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kombinationer, der skal anvendes med forsigtighed

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Et begrænset antal data fra anvendelse af metformin til gravide kvinder indikerer ikke en øget risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med metformin indikerer ikke skadelige virkninger på drægtighed, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

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

Amning

Der er ikke udført studier med diegivende dyr, der fik en kombination af de aktive stoffer i Vokanamet.

Det er ukendt, om canagliflozin og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at canagliflozin og dets metabolitter udskilles i mælk, og der er set farmakologisk fremkaldt påvirkning af diende afkom og unge rotter efter eksponering for canagliflozin (se pkt. 5.3).

Metformin udskilles i human mælk i små mængder. En risiko for nyfødte/spædbørn kan derfor ikke udelukkes.

Vokanamet bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vokanamet påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør dog være opmærksomme på risikoen for hypoglykæmi, når Vokanamet anvendes som tillægsbehandling til insulin eller et β -cellestimulerende middel, og på den forhøjede risiko for bivirkninger relateret til volumendepletering såsom postural svimmelhed (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

CANAGLIFLOZIN

Resumé af sikkerhedsprofilen

Canagliflozins sikkerhed blev evalueret hos 10.285 patienter med type 2-diabetes, herunder 5.151 patienter, der blev behandlet med canagliflozin i kombination med metformin. Desuden blev der udført et 18-ugers dobbeltblindt placebokontrolleret fase 2-studie med to daglige doser (canagliflozin 50 mg eller 150 mg som tillæg til metformin 500 mg) hos 279 patienter, hvoraf 186 patienter blev behandlet med canagliflozin som tillæg til metformin.

Den primære vurdering af sikkerhed og tolerabilitet blev udført som en poollet analyse (N=2.313) af fire 26-ugers placebokontrollerede kliniske studier (som monoterapi og som tillægsbehandling til metformin, metformin og et sulfonylurinstof samt metformin og pioglitazon). Under behandlingen var de hyppigst indberettede bivirkninger hypoglykæmi i kombination med insulin eller sulfonylurinstoffer, vulvovaginal candidiasis, urinvejsinfektion og polyuri eller pollakisuri (dvs. hyppig vandladning). I studierne var de bivirkninger, der førte til seponering hos $\geq 0,5$ % af alle patienter, der fik canagliflozin, vulvovaginal candidiasis (0,7 % af de kvindelige patienter) og balanitis eller balanopostitis (0,5 % af de mandlige patienter). For at vurdere de indberettede hændelser og derigennem identificere bivirkninger (se tabel 1) blev der udført supplerende sikkerhedsanalyser af data inklusive langtidsdata fra hele canagliflozin-programmet (placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier) (se pkt. 4.2 and 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform.

Bivirkningerne i tabel 1 er baseret på den poollede analyse af de fire 26-ugers placebokontrollerede studier (N=2.313) beskrevet ovenfor. Bivirkninger, som er indberettet på baggrund af global brug af canagliflozin efter markedsføringen, er ligeledes medtaget i denne tabel. Bivirkningerne er opstillet

efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger (MedDRA) opstillet i tabelform på baggrund af placebokontrollerede studier^a og erfaringer efter markedsføringen

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkning
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Hypoglykæmi ved kombination med insulin eller et sulfonylurinstof
Ikke almindelig	Dehydrering*
Sjældent	Diabetisk ketoacidose**
Nervesystemet	
Ikke almindelig	Postural svimmelhed*, synkope*
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	Hypotension*, ortostatisk hypotension*
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Obstipation, tørst ^b , kvalme
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Udslæt ^c , urticaria
Ikke kendt	Angioødem ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Knoglefraktur ^e
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Polyuri eller pollakisuri ^f , urinvejsinfektion (pyelonephritis og urosepsis er blevet indberettet efter markedsføringen)
Ikke almindelig	Nyresvigt (hovedsageligt i forbindelse med volumendepletering)
Det reproduktive system og mammae	
Meget almindelig	Vulvovaginal candidiasis*** ^g
Almindelig	Balanitis eller balanopostitis*** ^h
Undersøgelser	
Almindelig	Dyslipidæmi ⁱ , forhøjet hæmatokrit*** ^j
Ikke almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet*** ^k , forhøjet urat i blodet*** ^l , forhøjet kalium i blodet*** ^m , forhøjet fosfat i blodet ⁿ

-
- * Relateret til volumendepletering; se pkt. 4.4.
- ** Se pkt. 4.4.
- a Sikkerhedsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (herunder studier med patienter med moderat nedsat nyrefunktion, ældre patienter [i alderen ≥ 55 år til ≤ 80 år], patienter med øget risiko for kardiovaskulær sygdom) stemte generelt overens med de bivirkninger, der fremgår af tabellen.
- b Tørst omfatter termerne tørst, mundtørhed og polydipsi.
- c Udslæt omfatter termerne erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt og vesikuløst udslæt.
- d Baseret på erfaringer med canagliflozin efter markedsføringen.
- e Knoglefraktur rapporteredes hos henholdsvis 0,7 % og 0,6 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,3 % for placebo. Yderligere oplysninger fremgår af afsnittet om knoglefrakturer nedenfor.
- f Polyuri eller pollakisuri omfatter termerne polyuri, pollakisuri, imperiøs vandladningstrang, nykturi og øget urinproduktion.
- g Vulvovaginal candidiasis omfatter termerne vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampeinfektion, vulvovaginitis, vaginal infektion, vulvitis og genital svampeinfektion.
- h Balanitis eller balanopostitis omfatter termerne balanitis, balanopostitis, balanitis candida og genital svampeinfektion.
- i Middelstigningerne (%) fra *baseline* med henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg *versus* placebo var som følger: totalcholesterol 3,4 % og 5,2 % *versus* 0,9 %; HDL-cholesterol 9,4 % og 10,3 % *versus* 4,0 %; LDL-cholesterol 5,7 % og 9,3 % *versus* 1,3 %; non-HDL-cholesterol 2,2 % og 4,4 % *versus* 0,7 %; triglycerider 2,4 % og 0,0 % *versus* 7,6 %.
- j Middelændringer fra *baseline* i hæmatokrit var 2,4 % og 2,5 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,0 % for placebo.
- k Middelændringer (%) fra *baseline* i kreatinin var 2,8 % og 4,0 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % for placebo.
- l Middelændringer (%) fra *baseline* i blod-carbamid var henholdsvis 17,1 % og 18,0 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 2,7 % for placebo.
- m Middelændringer (%) fra *baseline* i serumkalium var henholdsvis 0,5 % og 1,0 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,6 % for placebo.
- n Middelændringer (%) fra *baseline* i serumphosphat var henholdsvis 3,6 % og 5,1 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % for placebo.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger relateret til volumendepletering

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

I det dedikerede kardiovaskulære studie, hvor patienterne generelt var ældre og havde en større forekomst af diabetes-komplikationer, var incidensen af bivirkninger relateret til volumendepletering 2,8 % for canagliflozin 100 mg en gang daglig, 4,6 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt og 1,9 % for placebo.

Til vurdering af risikofaktorerne for disse bivirkninger blev der gennemført en større poolede analyse (N=9.439) af patienter fra otte kontrollerede fase 3-studier, der omfattede begge doser af canagliflozin. I denne poolede analyse sås generelt en større incidens af disse bivirkninger hos patienter, der fik loop-diuretika, patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved *baseline* og patienter ≥ 75 år. Hos patienter, der fik loop-diuretika, var incidensen 3,2 % for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 8,8 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 4,7 % i kontrolgruppen. Hos patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl 30 til < 60 ml/min ved *baseline* var incidensen 4,8 % for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 8,1 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 2,6 % i kontrolgruppen. Hos patienter ≥ 75 år var incidensen 4,9 % for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 8,7 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 2,6 % i kontrolgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I det dedikerede kardiovaskulære studie og den større poolede analyse var seponering på grund af bivirkninger relateret til volumendepletering og alvorlige bivirkninger relateret til volumendepletering ikke hyppigere ved behandling med canagliflozin.

Hypoglykæmi ved tillægsbehandling til insulin eller β -cellestimulerende midler

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

Genitale svampeinfektioner

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

Candida-forårsaget balanitis eller balanopostitis blev rapporteret hos 4,2 % og 3,7 % af de mandlige patienter, der blev behandlet med henholdsvis canagliflozin 100 mg en gang dagligt og canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 0,6 % af de mænd, der fik placebo. Blandt de mandlige patienter, der fik canagliflozin, fik 0,9 % mere end én infektion. Samlet set seponerede 0,5 % af de mandlige patienter canagliflozin på grund af *Candida*-forårsaget balanitis eller balanopostitis. Der rapporteredes sjældne tilfælde af fimose, der somme tider endte med omskæring (se pkt. 4.4).

Urinvejsinfektioner

Indberetninger af urinvejsinfektioner forekom hyppigere i forbindelse med canagliflozin 100 mg og 300 mg en gang dagligt (henholdsvis 5,9 % og 4,3 %) sammenlignet med 4,0 % for placebo. De fleste infektioner var lette til moderate, og der sås ingen stigning i forekomsten af alvorlige bivirkninger. Personerne reagerede på standardbehandling under fortsat behandling med canagliflozin.

Knoglefraktur

I et kardiovaskulært studie med 4.327 patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller med høj risiko for dette, var incidensen af knoglefraktur 1,6, 1,6 hhv. 1,1 pr. 100 patientår ved eksponering for henholdsvis canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo, hvor den skæve fordeling af frakturer opstod i løbet af de første 26 ugers behandling. I andre studier af canagliflozin mod type 2-diabetes, hvor der indgik en generel diabetespopulation på ca. 5.800 patienter, sås der ingen forskel i risikoen for frakturer i forhold til kontrolgruppen. Efter 104 ugers behandling påvirkede canagliflozin ikke knoglemineraltætheden negativt.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

I en poollet analyse af otte placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier svarede sikkerhedsprofilen hos ældre patienter generelt til profilen hos yngre patienter. Patienter ≥ 75 år havde en højere frekvens af bivirkninger relateret til volumendepletering (såsom postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension) med en frekvens på 4,9 %, 8,7 % og 2,6 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg en gang dagligt, canagliflozin 300 mg en gang dagligt og kontrolgruppen. Der blev observeret fald i eGFR (-3,6 %, henholdsvis -5,2 %) for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med kontrolgruppen (-3,0 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Metformin

Tabel 2 viser bivirkninger, som rapporteredes hos patienter, der fik metformin som monoterapi, og som ikke blev observeret hos patienter, der fik canagliflozin. Bivirkningerne er opstillet efter

systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder er baseret på oplysninger fra produktresuméet for metformin.

Tabel 2: Hyppigheden af metformins bivirkninger som angivet i kliniske studier og efter markedsføring af lægemidlet

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkning
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Meget sjældne	Laktatacidose, vitamin B ₁₂ -mangel ^a
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig	Smagsforstyrrelser
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Meget almindelige	Gastrointestinale symptomer ^b
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Meget sjældne	Erytem, pruritis, urticaria
<i>Lever og galdeveje</i>	
Meget sjældne	Unormale leverfunktionsprøver, hepatitis

^a Langtidsbehandling med metformin er blevet associeret med nedsat absorption af vitamin B₁₂, hvilket i meget sjældne tilfælde kan resultere i klinisk signifikant vitamin B₁₂-mangel (f.eks. megaloblastisk anæmi).

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Canagliflozin

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

Metformin

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Vokanamet er en kombination af to orale glucosesænkende lægemidler med forskellige og

komplementære virkningsmekanismer til at forbedre glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: canagliflozin, der hæmmer SGLT-2-transportproteinet, og metforminhydrochlorid, der hører til gruppen af biguanider.

CANAGLIFLOZIN

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

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

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

METFORMIN

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

Metformin virker ved hjælp af tre mekanismer:

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

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

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

Canagliflozins farmakodynamisk virkning

Efter orale enkeltdoser og gentagne doser af canagliflozin til patienter med type 2-diabetes observeredes dosisafhængige fald i RT_G og stigninger i UGE. Fra en startværdi af RT_G på ca. 13 mmol/l opstod der maksimal suppression af 24-timers middeltal for RT_G med dosen på 300 mg dagligt til ca. 4-5 mmol/l hos patienter med type 2-diabetes i fase 1-studier, hvilket tyder på, at risikoen for behandlingsinduceret hypoglykæmi er lav. På tværs af fase 1-studierne medførte faldene i RT_G øget UGE på fra 77 til 119 g/dag hos forsøgspersoner med type 2-diabetes, der blev behandlet med enten 100 mg eller 300 mg canagliflozin en gang dagligt. De observerede UGE-værdier kan omsættes til et fald på 308-476 kcal/dag. Faldene i RT_G og stigningerne i UGE blev opretholdt over en

behandlingsperiode på 26 uger hos patienter med type 2-diabetes. Der opstod moderate stigninger (generelt < 400-500 ml) i det daglige urinvolumen, som blev dæmpet efter behandling i flere dage. Der sås forbigående stigning i udskillelse af urinsyre pga. canagliflozin (stigning på 19 % i forhold til *baseline* på dag 1, hvorefter stigningen blev dæmpet til 6 % på dag 2 og 1 % på dag 13). Dette blev ledsaget af en vedvarende reduktion i serum-urinsyre på ca. 20 %.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

CANAGLIFLOZIN

I alt 10.285 patienter med type 2-diabetes deltog i ni dobbeltblinde, kontrollerede kliniske studier af sikkerhed og virkning til evaluering af canagliflozins virkning på glykæmisk kontrol. De omfattede 5.151 patienter med type 2-diabetes, som fik canagliflozin i kombination med metformin. Racemæssigt fordelte de sig med 72 % hvide, 16 % asiater, 4 % sorte og 8 % andre grupper. 16 % af patienterne var af latinamerikansk afstamning. Ca. 58 % af patienterne var af hankøn. Patienternes samlede gennemsnitsalder var 59,6 år (interval 21-96 år), med 3.082 patienter ≥ 65 år og 510 patienter ≥ 75 år. 58 % af patienterne havde et body mass index (BMI) på ≥ 30 kg/m².

Placebokontrollerede studier

Canagliflozin blev studeret som dualbehandling med metformin, dualbehandling med et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og pioglitazon, som tillægsbehandling til insulin og som monoterapi (tabel 3). Generelt opnåede canagliflozin klinisk og statistisk signifikante ($p < 0,001$) resultater i forhold til placebo, hvad angår glykæmisk kontrol inklusive glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}), procentdelen af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %, ændringer fra *baseline* i fastende plasmagluucose (FPG) samt postprandial glucose (PPG) efter 2 timer. Endvidere blev der observeret fald i legemsvægt og i systolisk blodtryk i forhold til placebo.

Tabel 3: Effekteresultater i placebokontrollerede kliniske studier^a

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

	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	sulfonylurinstof (N=156)
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,13	8,13	8,12
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-0,85	-1,06	-0,13
Forskel ift. placebo (justeret middelhændring) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	Ikke relevant ^c
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	93,5	93,5	90,8
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-2,1	-2,6	-0,7
Forskel ift. placebo (justeret middelhændring) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	Ikke relevant ^c
Tillægsbehandling med insulin^d (18 uger)			
	Canagliflozin + insulin		Placebo + insulin (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,33	8,27	8,20
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-0,63	-0,72	0,01
Forskel ift. placebo (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	Ikke relevant ^c
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	96,9	96,7	97,7
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-1,8	-2,3	0,1
Forskel ift. placebo (justeret middelhændring) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	Ikke relevant ^c

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet før glykæmisk nødmedicin.

^b p<0,001 sammenlignet med placebo.

^c Ikke relevant.

^d Canagliflozin som tillægsbehandling til insulin (med eller uden andre glucosesænkende lægemidler).

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

I et dedikeret studie blev det påvist, at samtidig administration af canagliflozin 50 mg og 150 mg to gange dagligt som dualbehandling med metformin gav klinisk og statistisk signifikante resultater i forhold til placebo hvad angår glykæmisk kontrol, herunder HbA_{1c}, procentdelen af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %, ændringer fra *baseline* FPG og reduktioner i legemsvægt som angivet i tabel 4.

Tabel 4: Effektresultater fra placebokontrolleret klinisk studie af canagliflozin som to daglige doser^a

	Canagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg to gange dagligt (N=93)	150 mg to gange dagligt (N=93)	
HbA_{1c} (%)			

<i>Baseline</i> (middelværdi)	7,63	7,53	7,66
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-0,45	-0,61	-0,01
Forskel ift. placebo (justeret middelværdi) (95 % CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	Ikke relevant ^c
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	90,59	90,44	90,37
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-2,8	-3,2	-0,6
Forskel ift. placebo (justeret middelværdi) (95 % CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	Ikke relevant ^c

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet.

^b p<0,001 sammenlignet med placebo.

^c Ikke relevant.

^d p=0,013 sammenlignet med placebo.

Aktivt kontrollerede studier

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

Tabel 5: Effekteresultater fra aktivt kontrollerede kliniske studier^a

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

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

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet før glykæmisk nødmedicin.

^b p<0,05.

^c Ikke relevant.

^d p<0,001.

Særlige populationer

I to studier, der blev udført med særlige populationer (ældre patienter og patienter med kardiovaskulær sygdom eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom), blev patienternes igangværende stabile diabetesbehandling (diæt, monoterapi eller kombinationsbehandling) suppleret med canagliflozin.

Ældre patienter

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

Fastende plasmagluucose

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

Postprandial glucose

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

Legemsvægt

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

sammenlignet med kombinationen af glimepirid og metformin (1,0 %) og -2,5 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt i kombination med metformin og et sulfonylurinstof sammenlignet med sitagliptin i kombination med metformin og et sulfonylurinstof (0,3 %).

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

Kardiovaskulær sikkerhed

Der udførtes en præspecificeret interim metaanalyse af evaluerede større kardiovaskulære hændelser i kliniske fase 2- og 3-studier med 9.632 patienter med type 2-diabetes, herunder 4.327 patienter (44,9 %) med kardiovaskulær sygdom eller i højrisikogruppe for kardiovaskulær sygdom, som deltager i et igangværende kardiovaskulært studie. *Hazard ratio* for det sammensatte primære endepunkt (tid til en af følgende hændelser: kardiovaskulær død, ikke-dødelig apopleksi, ikke-dødelig myokardieinfarkt og ustabil angina pectoris, der kræver hospitalsindlæggelse) for canagliflozin (med pooling af begge doser) *versus* kombinerede aktive komparatorer og placebo var 0,91 (95 % CI: 0,68; 1,22). Der var således ikke dokumentation for en øget kardiovaskulær risiko med canagliflozin i forhold til komparatorerne. Der sås omtrent samme *hazard ratio* for canagliflozin 100 mg og 300 mg en gang dagligt.

Blodtryk

I en analyse af fire 26-ugers placebokontrollerede studier (N=2.313) resulterede behandling med canagliflozin 100 mg og 300 mg en gang dagligt i gennemsnitlige reduktioner i systolisk blodtryk på henholdsvis -3,9 mmHg og -5,3 mmHg sammenlignet med placebo (-0,1 mmHg) og en mindre virkning på diastolisk blodtryk med gennemsnitlige ændringer for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 300 mg en gang dagligt på henholdsvis -2,1 mmHg og -2,5 mmHg sammenlignet med placebo (-0,3 mmHg). Der sås ingen ændring af betyding i hjertefrekvens.

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

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

METFORMIN

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

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

VOKANAMET

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

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

CANAGLIFLOZIN

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

Absorption

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

Fordeling

Canagliflozins gennemsnitlige fordelingsvolumen (V_d) ved *steady state* efter en enkelt intravenøs infusion til raske forsøgspersoner var 119 liter, hvilket tyder på omfattende fordeling i væv. Canagliflozin bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner (99 %), primært til albumin. Proteinbindingen er uafhængig af canagliflozins plasmakoncentration. Plasmaproteinbindingen ændres ikke i væsentlig grad hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation

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

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

Elimination

Efter administration af en enkelt oral dosis [^{14}C -mærket] canagliflozin til raske forsøgspersoner blev

41,5 %, 7,0 %, og 3,2 % af den administrerede radioaktive dosis genfundet i fæces som henholdsvis canagliflozin, en hydroxyleret metabolit og en *O*-glukuronidmetabolit. Der sås kun ubetydelig enterohepatisk cirkulation af canagliflozin.

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

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

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Et åbent enkelt-dosisstudie evaluerede de farmakokinetiske egenskaber af canagliflozin 200 mg hos forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (klassificeret ved hjælp af CrCl ud fra Cockcroft-Gaults formel) sammenlignet med raske forsøgspersoner. Studiet omfattede 8 personer med normal nyrefunktion ($\text{CrCl} \geq 80$ ml/min), 8 personer med let nedsat nyrefunktion (CrCl 50 til < 80 ml/min), 8 personer med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30 til < 50 ml/min) og 8 personer med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) samt 8 personer med nyresygdom i terminalstadiet, som var i hæmodialyse.

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

Canagliflozin blev kun fjernet i ubetydelig grad ved hæmodialyse.

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Disse forskelle vurderes ikke at have klinisk relevans.

Ældre (≥ 65 år)

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

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier til at afdække canagliflozins farmakokinetik hos pædiatriske patienter.

Andre særlige populationer

Farmakogenetik

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

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

METFORMIN

Absorption

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

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

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

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Pædiatrisk population

Enkelt-dosisstudie: Efter enkelt-doser på 500 mg metforminhydrochlorid udviste pædiatriske patienter en farmakokinetisk profil svarende til profilen hos raske voksne.

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Canagliflozin

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

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

I et embryo-føtalt udviklingsstudie hos rotter sås forsinket ossifikation af metatarsalknogler ved

systemisk eksponering for doser, der var henholdsvis 73 gange og 19 gange større end den kliniske eksponering ved doser på 100 mg og 300 mg. Det vides ikke, om forsinkelser i ossifikation kan tilskrives canagliflozins observerede virkninger på calciumhomeostasen hos voksne rotter.

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie medførte canagliflozin administreret til hunrotter fra 6. drægtighedsdag til dag 20 under diegivningen nedsat legemsvægt hos afkom af begge køn ved doser på > 30 mg/kg/dag, der var toksiske for moderdyret (eksponering for $\geq 5,9$ gange human eksponering for canagliflozin ved MRHD). Maternel toksicitet var begrænset til nedsat øgning af legemsvægten.

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

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

Metformin

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

Miljørisikovurdering

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

Canagliflozin/metformin

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

50 mg/850 mg
Macrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talcum
Titandioxid (E171)
Jernoxid rød (E172)
Jernoxid sort (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Pakningsstørrelser:

1 x 20 filmovertrukne tabletter
1 x 60 filmovertrukne tabletter
180 (3 x 60) filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. april 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 50 mg canagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

En beige, kapselformet tablet, 21 mm lang, med konventionel (umiddelbar) udløsning, filmovertrukket og præget med "CM" på den ene side og "551" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vokanamet er indiceret til voksne fra og med 18 år med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion til forbedring af glykæmisk kontrol:

- hos patienter, der ikke er velkontrollerede med den maksimale tolererede dosis metformin alene
- hos patienter, der får den maksimale tolererede dosis metformin sammen med andre glucosesænkende lægemidler inklusive insulin, når disse ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 vedrørende data om forskellige tillægsbehandlinger)
- hos patienter, der allerede er i behandling med en kombination af canagliflozin og metformin som separate tabletter.

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

Til patienter med utilstrækkelig kontrol med den maksimale tolererede dosis metformin

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

Til patienter ved skift fra separate tabletter med canagliflozin og metformin

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

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

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

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

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

Særlige populationer

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med en estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) på 60 ml/min/1,73 m² til < 90 ml/min/1,73 m² eller kreatininclearance (CrCl) på 60 ml/min til < 90 ml/min.

Vokanamet må ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73m² eller CrCl < 60 ml/min) på grund af det aktive stof metformin (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Til oral anvendelse

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Diabetisk ketoacidose, praecoma diabeticum
- Moderat til svært nedsat nyrefunktion (patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min) (se pkt. 4.2 og 4.4)
- Akutte lidelser, der kan påvirke nyrefunktionen, såsom dehydrering, svær infektion, shock (se pkt. 4.4)
- Akut eller kronisk sygdom, der kan give vævshypoksi, såsom hjerteinsufficiens, nyresvigt, nyligt myokardieinfarkt, shock
- Nedsat leverfunktion, akut alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.2 og 4.5)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Vokanamet er ikke undersøgt hos patienter med type 1-diabetes og kan derfor ikke anbefales til denne patientgruppe.

Laktatacidose

Laktatacidose er en sjælden, men alvorlig (høj mortalitet medmindre behandling iværksættes hurtigt), metabolisk komplikation, der kan forekomme ved akkumulering af metformin. De rapporterede tilfælde af laktatacidose hos patienter, der fik metformin, forekom især hos patienter med diabetes og signifikant nyresvigt. Incidensen af laktatacidose kan og bør reduceres ved også at vurdere andre risikofaktorer såsom dårligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste, et voldsomt alkoholforbrug, nedsat leverfunktion og tilstande associeret med hypoksi.

Diagnose

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

Derefter kan følge acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, hypotermi og koma. Diagnostiske laboratoriefund omfatter nedsat pH i blodet, plasmalaktat over 5 mmol/l og forhøjet anion-gap og laktat/pyruvat-forhold. Ved mistanke om metabolisk acidose bør lægemidlet seponeres, og patienten skal hasteindlægges (se pkt. 4.9). Læger bør advare patienterne om risikoen for laktatacidose og om symptomer derpå.

Nyrefunktion

Da metformin udskilles gennem nyrerne, og akkumulering af metformin kan udløse laktatacidose, skal eGFR eller kreatininclearance bestemmes før behandlingsstart og derefter regelmæssigt:

- mindst én gang om året hos patienter med normal nyrefunktion
- mindst to til fire gange om året hos patienter med eGFR (kreatininclearance) i den lave ende af normalområdet samt hos ældre patienter.

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

Administration af iodholdigt kontraststof

Intravaskulær administration af iodholdige kontraststoffer i forbindelse med radiologiske undersøgelser kan føre til nyresvigt. Dette kan inducere akkumulering af metformin, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose. Vokanamet skal derfor seponeres før eller på tidspunktet for undersøgelsen og må ikke genoptages før 48 timer efter undersøgelsen og først, når nyrefunktionen er blevet kontrolleret og fundet normal (se pkt. 4.5).

Kirurgi

Eftersom Vokanamet indeholder metformin, skal behandlingen seponeres 48 timer før elektiv kirurgi under universel, spinal eller epidural anæstesi. Behandlingen må først genoptages 48 timer efter indgrebet eller efter overgang til oral ernæring, og kun hvis nyrefunktionen er fundet normal.

Anvendelse til patienter med risiko for bivirkninger med relation til volumendepletering

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

Forsigtighed tilrådes hos patienter, hos hvem et blodtryksfald udløst af canagliflozin kunne være risikabelt, f.eks. patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, patienter i behandling med antihypertensiva eller med hypotension i anamnesen, patienter, der får diuretika, eller ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt.4.2 og 4.8).

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

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

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

Diabetisk ketoacidose

I kliniske forsøg og efter markedsføring er der rapporteret om sjældne og undertiden livstruende tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA) hos patienter i behandling med SGLT2-hæmmere, herunder canagliflozin. I en række af disse tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet blodglucose, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det vides ikke, om højere doser af canagliflozin vil øge risikoen for DKA.

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

Vokanamet skal straks seponeres hos patienter med formodet eller verificeret DKA.

Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som hospitalsindlægges for at få foretaget større operationer eller i forbindelse med akut alvorlig sygdom. I begge tilfælde kan behandlingen med Vokanamet genoptages, når patientens tilstand er stabil.

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

Patienter, der kan have en højere risiko for DKA, omfatter patienter med lav restfunktion af betaceller (f.eks. patienter med type 2-diabetes med lavt C-peptid, latent autoimmun diabetes hos voksne

(LADA) eller patienter med pancreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der medfører lavt fødeindtagelse eller svær dehydrering, patienter, hvis insulinosis er blevet nedsat, samt patienter med øget insulinbehov på grund af akut sygdom, kirurgi eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere skal anvendes med forsigtighed til disse patienter.

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

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

Forhøjet hæmatokrit

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

Ældre (≥ 65 år)

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

Genitale svampeinfektioner

I kliniske studier med canagliflozin blev der i overensstemmelse med mekanismen bag hæmning af natrium-glucose-cotransportør 2 (SGLT-2-hæmning), der øger UGE, rapporteret om vulvovaginal candidiasis hos kvinder og balanitis eller balanopostitis hos mænd (se pkt. 4.8). Der sås en øget sandsynlighed for, at mandlige og kvindelige patienter med genitale svampeinfektioner i anamnesen fik infektioner. Balanitis og balanopostitis optrådte primært hos mandlige patienter, der ikke var omskåret. Der sås sjældne tilfælde af fimose, og somme tider blev patienten omskåret. De fleste genitale svampeinfektioner blev behandlet med topikale antimykotika, enten efter lægeordination eller som egenbehandling under fortsat behandling med Vokanamet.

Hjertesvigt

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

Laboratorieundersøgelser af urin

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

CANAGLIFLOZIN

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

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

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

Insulin og β -cellestimulerende midler

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

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på canagliflozin

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

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

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

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

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

Canagliflozins indvirkning på andre lægemidler

Digoxin

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

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

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

Interferens mellem lægemidlet og laboratorieprøver

1,5-AG-test

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

METFORMIN

Ikke anbefalede kombinationer

Alkohol

Ved akut alkoholforgiftning ses en øget risiko for laktacidose (især i forbindelse med faste, fejlernæring eller nedsat leverfunktion) på grund af det aktive stof metformin i Vokanamet (se pkt. 4.4). Indtagelse af alkohol og lægemidler, der indeholder alkohol, bør undgås.

Iodholdige kontraststoffer

Intravaskulær administration af iodholdige kontraststoffer i radiologiske studier kan føre til nyresvigt og resultere i akkumulering af metformin og risiko for laktacidose. Vokanamet skal derfor seponeres før eller på tidspunktet for testen og må ikke genoptages, før der er gået 48 timer efter testen, og først når nyrefunktionen atter er blevet evalueret og fundet normal (se pkt. 4.4).

Kationiske lægemidler

Kationiske lægemidler, der elimineres ved tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved at konkurrere om de fælles transportsystemer i nyretubuli. Et studie udført hos syv normale raske forsøgspersoner viste, at cimetidin administreret i en dosis på 400 mg to gange dagligt øgede metformins AUC med 50 % og C_{max} med 81 %. Tæt glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for det anbefalede doseringsinterval og ændring af diabetesbehandlingen bør derfor overvejes ved samtidig administration af kationiske lægemidler, der elimineres ved tubulær sekretion (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kombinationer, der skal anvendes med forsigtighed

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Et begrænset antal data fra anvendelse af metformin til gravide kvinder indikerer ikke en øget risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med metformin indikerer ikke skadelige virkninger på drægtighed, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

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

Amning

Der er ikke udført studier med diegivende dyr, der fik en kombination af de aktive stoffer i Vokanamet.

Det er ukendt, om canagliflozin og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at canagliflozin og dets metabolitter udskilles i mælk, og der er set farmakologisk fremkaldt påvirkning af diende afkom og unge rotter efter eksponering for canagliflozin (se pkt. 5.3).

Metformin udskilles i human mælk i små mængder. En risiko for nyfødte/spædbørn kan derfor ikke udelukkes.

Vokanamet bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vokanamet påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør dog være opmærksomme på risikoen for hypoglykæmi, når Vokanamet anvendes som tillægsbehandling til insulin eller et β -cellestimulerende middel, og på den forhøjede risiko for bivirkninger relateret til volumendepletering såsom postural svimmelhed (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

CANAGLIFLOZIN

Resumé af sikkerhedsprofilen

Canagliflozins sikkerhed blev evalueret hos 10.285 patienter med type 2-diabetes, herunder 5.151 patienter, der blev behandlet med canagliflozin i kombination med metformin. Desuden blev der udført et 18-ugers dobbeltblindt placebokontrolleret fase 2-studie med to daglige doser (canagliflozin 50 mg eller 150 mg som tillæg til metformin 500 mg) hos 279 patienter, hvoraf 186 patienter blev behandlet med canagliflozin som tillæg til metformin.

Den primære vurdering af sikkerhed og tolerabilitet blev udført som en poollet analyse (N=2.313) af fire 26-ugers placebokontrollerede kliniske studier (som monoterapi og som tillægsbehandling til metformin, metformin og et sulfonylurinstof samt metformin og pioglitazon). Under behandlingen var de hyppigst indberettede bivirkninger hypoglykæmi i kombination med insulin eller sulfonylurinstoffer, vulvovaginal candidiasis, urinvejsinfektion og polyuri eller pollakisuri (dvs. hyppig vandladning). I studierne var de bivirkninger, der førte til seponering hos $\geq 0,5$ % af alle patienter, der fik canagliflozin, vulvovaginal candidiasis (0,7 % af de kvindelige patienter) og balanitis eller balanopostitis (0,5 % af de mandlige patienter). For at vurdere de indberettede hændelser og derigennem identificere bivirkninger (se tabel 1) blev der udført supplerende sikkerhedsanalyser af data inklusive langtidsdata fra hele canagliflozin-programmet (placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier) (se pkt. 4.2 and 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform.

Bivirkningerne i tabel 1 er baseret på den poollede analyse af de fire 26-ugers placebokontrollerede studier (N=2.313) beskrevet ovenfor. Bivirkninger, som er indberettet på baggrund af global brug af canagliflozin efter markedsføringen, er ligeledes medtaget i denne tabel. Bivirkningerne er opstillet

efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger (MedDRA) opstillet i tabelform på baggrund af placebokontrollerede studier^a og erfaringer efter markedsføringen

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkning
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Hypoglykæmi ved kombination med insulin eller et sulfonylurinstof
Ikke almindelig	Dehydrering*
Sjælden	Diabetisk ketoacidose**
Nervesystemet	
Ikke almindelig	Postural svimmelhed*, synkope*
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	Hypotension*, ortostatisk hypotension*
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Obstipation, tørst ^b , kvalme
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Udslæt ^c , urticaria
Ikke kendt	Angioødem ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Knoglefraktur ^e
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Polyuri eller pollakisuri ^f , urinvejsinfektion (pyelonephritis og urosepsis er blevet indberettet efter markedsføringen)
Ikke almindelig	Nyresvigt (hovedsageligt i forbindelse med volumendepletering)
Det reproduktive system og mammae	
Meget almindelig	Vulvovaginal candidiasis*** ^g
Almindelig	Balanitis eller balanopostitis*** ^h
Undersøgelser	
Almindelig	Dyslipidæmi ⁱ , forhøjet hæmatokrit*** ^j
Ikke almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet*** ^k , forhøjet urat i blodet*** ^l , forhøjet kalium i blodet*** ^m , forhøjet fosfat i blodet ⁿ

-
- * Relateret til volumendepletering; se pkt. 4.4.
- ** Se pkt. 4.4.
- a Sikkerhedsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (herunder studier med patienter med moderat nedsat nyrefunktion, ældre patienter [i alderen ≥ 55 år til ≤ 80 år], patienter med øget risiko for kardiovaskulær sygdom) stemte generelt overens med de bivirkninger, der fremgår af tabellen.
- b Tørst omfatter termerne tørst, mundtørhed og polydipsi.
- c Udslæt omfatter termerne erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt og vesikuløst udslæt.
- d Baseret på erfaringer med canagliflozin efter markedsføringen.
- e Knoglefraktur rapporteredes hos henholdsvis 0,7 % og 0,6 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,3 % for placebo. Yderligere oplysninger fremgår af afsnittet om knoglefrakturer nedenfor.
- f Polyuri eller pollakisuri omfatter termerne polyuri, pollakisuri, imperiøs vandladningstrang, nykturi og øget urinproduktion.
- g Vulvovaginal candidiasis omfatter termerne vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampeinfektion, vulvovaginitis, vaginal infektion, vulvitis og genital svampeinfektion.
- h Balanitis eller balanopostitis omfatter termerne balanitis, balanopostitis, balanitis candida og genital svampeinfektion.
- i Middelstigningerne (%) fra *baseline* med henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg *versus* placebo var som følger: totalcholesterol 3,4 % og 5,2 % *versus* 0,9 %; HDL-cholesterol 9,4 % og 10,3 % *versus* 4,0 %; LDL-cholesterol 5,7 % og 9,3 % *versus* 1,3 %; non-HDL-cholesterol 2,2 % og 4,4 % *versus* 0,7 %; triglycerider 2,4 % og 0,0 % *versus* 7,6 %.
- j Middelændringer fra *baseline* i hæmatokrit var 2,4 % og 2,5 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,0 % for placebo.
- k Middelændringer (%) fra *baseline* i kreatinin var 2,8 % og 4,0 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % for placebo.
- l Middelændringer (%) fra *baseline* i blod-carbamid var henholdsvis 17,1 % og 18,0 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 2,7 % for placebo.
- m Middelændringer (%) fra *baseline* i serumkalium var henholdsvis 0,5 % og 1,0 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,6 % for placebo.
- n Middelændringer (%) fra *baseline* i serumphosphat var henholdsvis 3,6 % og 5,1 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % for placebo.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger relateret til volumendepletering

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

I det dedikerede kardiovaskulære studie, hvor patienterne generelt var ældre og havde en større forekomst af diabetes-komplikationer, var incidensen af bivirkninger relateret til volumendepletering 2,8 % for canagliflozin 100 mg en gang daglig, 4,6 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt og 1,9 % for placebo.

Til vurdering af risikofaktorerne for disse bivirkninger blev der gennemført en større poolede analyse (N=9.439) af patienter fra otte kontrollerede fase 3-studier, der omfattede begge doser af canagliflozin. I denne poolede analyse sås generelt en større incidens af disse bivirkninger hos patienter, der fik loop-diuretika, patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved *baseline* og patienter ≥ 75 år. Hos patienter, der fik loop-diuretika, var incidensen 3,2 % for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 8,8 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 4,7 % i kontrolgruppen. Hos patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl 30 til < 60 ml/min ved *baseline* var incidensen 4,8 % for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 8,1 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 2,6 % i kontrolgruppen. Hos patienter ≥ 75 år var incidensen 4,9 % for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 8,7 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 2,6 % i kontrolgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I det dedikerede kardiovaskulære studie og den større poolede analyse var seponering på grund af bivirkninger relateret til volumendepletering og alvorlige bivirkninger relateret til volumendepletering ikke hyppigere ved behandling med canagliflozin.

Hypoglykæmi ved tillægsbehandling til insulin eller β -cellestimulerende midler

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

Genitale svampeinfektioner

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

Candida-forårsaget balanitis eller balanopostitis blev rapporteret hos 4,2 % og 3,7 % af de mandlige patienter, der blev behandlet med henholdsvis canagliflozin 100 mg en gang dagligt og canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 0,6 % af de mænd, der fik placebo. Blandt de mandlige patienter, der fik canagliflozin, fik 0,9 % mere end én infektion. Samlet set seponerede 0,5 % af de mandlige patienter canagliflozin på grund af *Candida*-forårsaget balanitis eller balanopostitis. Der rapporteredes sjældne tilfælde af fimose, der somme tider endte med omskæring (se pkt. 4.4).

Urinvejsinfektioner

Indberetninger af urinvejsinfektioner forekom hyppigere i forbindelse med canagliflozin 100 mg og 300 mg en gang dagligt (henholdsvis 5,9 % og 4,3 %) sammenlignet med 4,0 % for placebo. De fleste infektioner var lette til moderate, og der sås ingen stigning i forekomsten af alvorlige bivirkninger. Personerne reagerede på standardbehandling under fortsat behandling med canagliflozin.

Knoglefraktur

I et kardiovaskulært studie med 4.327 patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller med høj risiko for dette, var incidensen af knoglefraktur 1,6, 1,6 hhv. 1,1 pr. 100 patientår ved eksponering for henholdsvis canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo, hvor den skæve fordeling af frakturer opstod i løbet af de første 26 ugers behandling. I andre studier af canagliflozin mod type 2-diabetes, hvor der indgik en generel diabetespopulation på ca. 5.800 patienter, sås der ingen forskel i risikoen for frakturer i forhold til kontrolgruppen. Efter 104 ugers behandling påvirkede canagliflozin ikke knoglemineraltætheden negativt.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

I en poollet analyse af otte placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier svarede sikkerhedsprofilen hos ældre patienter generelt til profilen hos yngre patienter. Patienter ≥ 75 år havde en højere frekvens af bivirkninger relateret til volumendepletering (såsom postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension) med en frekvens på 4,9 %, 8,7 % og 2,6 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg en gang dagligt, canagliflozin 300 mg en gang dagligt og kontrolgruppen. Der blev observeret fald i eGFR (-3,6 %, henholdsvis -5,2 %) for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med kontrolgruppen (-3,0 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Metformin

Tabel 2 viser bivirkninger, som rapporteredes hos patienter, der fik metformin som monoterapi, og som ikke blev observeret hos patienter, der fik canagliflozin. Bivirkningerne er opstillet efter

systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder er baseret på oplysninger fra produktresuméet for metformin.

Tabel 2: Hyppigheden af metformins bivirkninger som angivet i kliniske studier og efter markedsføring af lægemidlet

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkning
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Meget sjældne	Laktatacidose, vitamin B ₁₂ -mangel ^a
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig	Smagsforstyrrelser
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Meget almindelige	Gastrointestinale symptomer ^b
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Meget sjældne	Erytem, pruritis, urticaria
<i>Lever og galdeveje</i>	
Meget sjældne	Unormale leverfunktionsprøver, hepatitis

^a Langtidsbehandling med metformin er blevet associeret med nedsat absorption af vitamin B₁₂, hvilket i meget sjældne tilfælde kan resultere i klinisk signifikant vitamin B₁₂-mangel (f.eks. megaloblastisk anæmi).

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Canagliflozin

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

Metformin

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Vokanamet er en kombination af to orale glucosesænkende lægemidler med forskellige og

komplementære virkningsmekanismer til at forbedre glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: canagliflozin, der hæmmer SGLT-2-transportproteinet, og metforminhydrochlorid, der hører til gruppen af biguanider.

CANAGLIFLOZIN

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

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

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

METFORMIN

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

Metformin virker ved hjælp af tre mekanismer:

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

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

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

Canagliflozins farmakodynamisk virkning

Efter orale enkeltdoser og gentagne doser af canagliflozin til patienter med type 2-diabetes observeredes dosisafhængige fald i RT_G og stigninger i UGE. Fra en startværdi af RT_G på ca. 13 mmol/l opstod der maksimal suppression af 24-timers middeltal for RT_G med dosen på 300 mg dagligt til ca. 4-5 mmol/l hos patienter med type 2-diabetes i fase 1-studier, hvilket tyder på, at risikoen for behandlingsinduceret hypoglykæmi er lav. På tværs af fase 1-studierne medførte faldene i RT_G øget UGE på fra 77 til 119 g/dag hos forsøgspersoner med type 2-diabetes, der blev behandlet med enten 100 mg eller 300 mg canagliflozin en gang dagligt. De observerede UGE-værdier kan omsættes til et fald på 308-476 kcal/dag. Faldene i RT_G og stigningerne i UGE blev opretholdt over en

behandlingsperiode på 26 uger hos patienter med type 2-diabetes. Der opstod moderate stigninger (generelt < 400-500 ml) i det daglige urinvolumen, som blev dæmpet efter behandling i flere dage. Der sås forbigående stigning i udskillelse af urinsyre pga. canagliflozin (stigning på 19 % i forhold til *baseline* på dag 1, hvorefter stigningen blev dæmpet til 6 % på dag 2 og 1 % på dag 13). Dette blev ledsaget af en vedvarende reduktion i serum-urinsyre på ca. 20 %.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

CANAGLIFLOZIN

I alt 10.285 patienter med type 2-diabetes deltog i ni dobbeltblinde, kontrollerede kliniske studier af sikkerhed og virkning til evaluering af canagliflozins virkning på glykæmisk kontrol. De omfattede 5.151 patienter med type 2-diabetes, som fik canagliflozin i kombination med metformin. Racemæssigt fordelte de sig med 72 % hvide, 16 % asiater, 4 % sorte og 8 % andre grupper. 16 % af patienterne var af latinamerikansk afstamning. Ca. 58 % af patienterne var af hankøn. Patienternes samlede gennemsnitsalder var 59,6 år (interval 21-96 år), med 3.082 patienter ≥ 65 år og 510 patienter ≥ 75 år. 58 % af patienterne havde et body mass index (BMI) på ≥ 30 kg/m².

Placebokontrollerede studier

Canagliflozin blev studeret som dualbehandling med metformin, dualbehandling med et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og pioglitazon, som tillægsbehandling til insulin og som monoterapi (tabel 3). Generelt opnåede canagliflozin klinisk og statistisk signifikante ($p < 0,001$) resultater i forhold til placebo, hvad angår glykæmisk kontrol inklusive glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}), procentdelen af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %, ændringer fra *baseline* i fastende plasmagluucose (FPG) samt postprandial glucose (PPG) efter 2 timer. Endvidere blev der observeret fald i legemsvægt og i systolisk blodtryk i forhold til placebo.

Tabel 3: Effekteresultater i placebokontrollerede kliniske studier^a

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

	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	sulfonylurinstof (N=156)
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,13	8,13	8,12
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-0,85	-1,06	-0,13
Forskel ift. placebo (justeret middelhændring) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	Ikke relevant ^c
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	93,5	93,5	90,8
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-2,1	-2,6	-0,7
Forskel ift. placebo (justeret middelhændring) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	Ikke relevant ^c
Tillægsbehandling med insulin^d (18 uger)			
	Canagliflozin + insulin		Placebo + insulin (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,33	8,27	8,20
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-0,63	-0,72	0,01
Forskel ift. placebo (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	Ikke relevant ^c
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	96,9	96,7	97,7
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-1,8	-2,3	0,1
Forskel ift. placebo (justeret middelhændring) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	Ikke relevant ^c

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet før glykæmisk nødmedicin.

^b p<0,001 sammenlignet med placebo.

^c Ikke relevant.

^d Canagliflozin som tillægsbehandling til insulin (med eller uden andre glucosesænkende lægemidler).

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

I et dedikeret studie blev det påvist, at samtidig administration af canagliflozin 50 mg og 150 mg to gange dagligt som dualbehandling med metformin gav klinisk og statistisk signifikante resultater i forhold til placebo hvad angår glykæmisk kontrol, herunder HbA_{1c}, procentdelen af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %, ændringer fra *baseline* FPG og reduktioner i legemsvægt som angivet i tabel 4.

Tabel 4: Effektresultater fra placebokontrolleret klinisk studie af canagliflozin som to daglige doser^a

	Canagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg to gange dagligt (N=93)	150 mg to gange dagligt (N=93)	
HbA_{1c} (%)			

<i>Baseline</i> (middelværdi)	7,63	7,53	7,66
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-0,45	-0,61	-0,01
Forskel ift. placebo (justeret middelværdi) (95 % CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	Ikke relevant ^c
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	90,59	90,44	90,37
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-2,8	-3,2	-0,6
Forskel ift. placebo (justeret middelværdi) (95 % CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	Ikke relevant ^c

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet.

^b p<0,001 sammenlignet med placebo.

^c Ikke relevant.

^d p=0,013 sammenlignet med placebo.

Aktivt kontrollerede studier

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

Tabel 5: Effekterestater fra aktivt kontrollerede kliniske studier^a

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

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

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet før glykæmisk nødmedicin.

^b p<0,05.

^c Ikke relevant.

^d p<0,001.

Særlige populationer

I to studier, der blev udført med særlige populationer (ældre patienter og patienter med kardiovaskulær sygdom eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom), blev patienternes igangværende stabile diabetesbehandling (diæt, monoterapi eller kombinationsbehandling) suppleret med canagliflozin.

Ældre patienter

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

Fastende plasmagluucose

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

Postprandial glucose

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

Legemsvægt

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

sammenlignet med kombinationen af glimepirid og metformin (1,0 %) og -2,5 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt i kombination med metformin og et sulfonylurinstof sammenlignet med sitagliptin i kombination med metformin og et sulfonylurinstof (0,3 %).

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

Kardiovaskulær sikkerhed

Der udførtes en præspecificeret interim metaanalyse af evaluerede større kardiovaskulære hændelser i kliniske fase 2- og 3-studier med 9.632 patienter med type 2-diabetes, herunder 4.327 patienter (44,9 %) med kardiovaskulær sygdom eller i højrisikogruppe for kardiovaskulær sygdom, som deltager i et igangværende kardiovaskulært studie. *Hazard ratio* for det sammensatte primære endepunkt (tid til en af følgende hændelser: kardiovaskulær død, ikke-dødelig apopleksi, ikke-dødelig myokardieinfarkt og ustabil angina pectoris, der kræver hospitalsindlæggelse) for canagliflozin (med pooling af begge doser) *versus* kombinerede aktive komparatorer og placebo var 0,91 (95 % CI: 0,68; 1,22). Der var således ikke dokumentation for en øget kardiovaskulær risiko med canagliflozin i forhold til komparatorerne. Der sås omtrent samme *hazard ratio* for canagliflozin 100 mg og 300 mg en gang dagligt.

Blodtryk

I en analyse af fire 26-ugers placebokontrollerede studier (N=2.313) resulterede behandling med canagliflozin 100 mg og 300 mg en gang dagligt i gennemsnitlige reduktioner i systolisk blodtryk på henholdsvis -3,9 mmHg og -5,3 mmHg sammenlignet med placebo (-0,1 mmHg) og en mindre virkning på diastolisk blodtryk med gennemsnitlige ændringer for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 300 mg en gang dagligt på henholdsvis -2,1 mmHg og -2,5 mmHg sammenlignet med placebo (-0,3 mmHg). Der sås ingen ændring af betyding i hjertefrekvens.

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

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

METFORMIN

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

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

VOKANAMET

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

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

CANAGLIFLOZIN

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

Absorption

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

Fordeling

Canagliflozins gennemsnitlige fordelingsvolumen (V_d) ved *steady state* efter en enkelt intravenøs infusion til raske forsøgspersoner var 119 liter, hvilket tyder på omfattende fordeling i væv. Canagliflozin bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner (99 %), primært til albumin. Proteinbindingen er uafhængig af canagliflozins plasmakoncentration. Plasmaproteinbindingen ændres ikke i væsentlig grad hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation

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

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

Elimination

Efter administration af en enkelt oral dosis [^{14}C -mærket] canagliflozin til raske forsøgspersoner blev

41,5 %, 7,0 %, og 3,2 % af den administrerede radioaktive dosis genfundet i fæces som henholdsvis canagliflozin, en hydroxyleret metabolit og en *O*-glukuronidmetabolit. Der sås kun ubetydelig enterohepatisk cirkulation af canagliflozin.

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

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

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Et åbent enkelt-dosisstudie evaluerede de farmakokinetiske egenskaber af canagliflozin 200 mg hos forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (klassificeret ved hjælp af CrCl ud fra Cockcroft-Gaults formel) sammenlignet med raske forsøgspersoner. Studiet omfattede 8 personer med normal nyrefunktion ($\text{CrCl} \geq 80$ ml/min), 8 personer med let nedsat nyrefunktion (CrCl 50 til < 80 ml/min), 8 personer med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30 til < 50 ml/min) og 8 personer med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) samt 8 personer med nyresygdom i terminalstadiet, som var i hæmodialyse.

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

Canagliflozin blev kun fjernet i ubetydelig grad ved hæmodialyse.

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Disse forskelle vurderes ikke at have klinisk relevans.

Ældre (≥ 65 år)

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

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier til at afdække canagliflozins farmakokinetik hos pædiatriske patienter.

Andre særlige populationer

Farmakogenetik

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

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

METFORMIN

Absorption

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

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

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

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Pædiatrisk population

Enkelt-dosisstudie: Efter enkelt-doser på 500 mg metforminhydrochlorid udviste pædiatriske patienter en farmakokinetisk profil svarende til profilen hos raske voksne.

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Canagliflozin

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

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

I et embryo-føtalt udviklingsstudie hos rotter sås forsinket ossifikation af metatarsalknogler ved

systemisk eksponering for doser, der var henholdsvis 73 gange og 19 gange større end den kliniske eksponering ved doser på 100 mg og 300 mg. Det vides ikke, om forsinkelser i ossifikation kan tilskrives canagliflozins observerede virkninger på calciumhomeostasen hos voksne rotter.

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie medførte canagliflozin administreret til hunrotter fra 6. drægtighedsdag til dag 20 under diegivningen nedsat legemsvægt hos afkom af begge køn ved doser på > 30 mg/kg/dag, der var toksiske for moderdyret (eksponering for $\geq 5,9$ gange human eksponering for canagliflozin ved MRHD). Maternel toksicitet var begrænset til nedsat øgning af legemsvægten.

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

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

Metformin

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

Miljørisikovurdering

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

Canagliflozin/metformin

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

50 mg/1000 mg
Macrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talcum
Titandioxid (E171)
Jernoxid gul (E172)
Jernoxid rød (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Pakningsstørrelser:

1 x 20 filmovertrukne tabletter
1 x 60 filmovertrukne tabletter
180 (3 x 60) filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. april 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 150 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

En lysegul, kapselformet tablet, 21 mm lang, med konventionel (umiddelbar) udløsning, filmovertrukket og præget med "CM" på den ene side og "418" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vokanamet er indiceret til voksne fra og med 18 år med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion til forbedring af glykæmisk kontrol:

- hos patienter, der ikke er velkontrollerede med den maksimale tolererede dosis metformin alene
- hos patienter, der får den maksimale tolererede dosis metformin sammen med andre glucosesænkende lægemidler inklusive insulin, når disse ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 vedrørende data om forskellige tillægsbehandlinger)
- hos patienter, der allerede er i behandling med en kombination af canagliflozin og metformin som separate tabletter.

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

Til patienter med utilstrækkelig kontrol med den maksimale tolererede dosis metformin

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

Til patienter ved skift fra separate tabletter med canagliflozin og metformin

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

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

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

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

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

Særlige populationer

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med en estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) på 60 ml/min/1,73 m² til < 90 ml/min/1,73 m² eller kreatininclearance (CrCl) på 60 ml/min til < 90 ml/min.

Vokanamet må ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73m² eller CrCl < 60 ml/min) på grund af det aktive stof metformin (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Til oral anvendelse

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Diabetisk ketoacidose, praecoma diabeticum
- Moderat til svært nedsat nyrefunktion (patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min) (se pkt. 4.2 og 4.4)
- Akutte lidelser, der kan påvirke nyrefunktionen, såsom dehydrering, svær infektion, shock (se pkt. 4.4)
- Akut eller kronisk sygdom, der kan give vævshypoksi, såsom hjerteinsufficiens, nyresvigt, nyligt myokardieinfarkt, shock
- Nedsat leverfunktion, akut alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.2 og 4.5)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Vokanamet er ikke undersøgt hos patienter med type 1-diabetes og kan derfor ikke anbefales til denne patientgruppe.

Laktatacidose

Laktatacidose er en sjælden, men alvorlig (høj mortalitet medmindre behandling iværksættes hurtigt), metabolisk komplikation, der kan forekomme ved akkumulering af metformin. De rapporterede tilfælde af laktatacidose hos patienter, der fik metformin, forekom især hos patienter med diabetes og signifikant nyresvigt. Incidensen af laktatacidose kan og bør reduceres ved også at vurdere andre risikofaktorer såsom dårligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste, et voldsomt alkoholforbrug, nedsat leverfunktion og tilstande associeret med hypoksi.

Diagnose

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

Derefter kan følge acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, hypotermi og koma. Diagnostiske laboratoriefund omfatter nedsat pH i blodet, plasmalaktat over 5 mmol/l og forhøjet anion-gap og laktat/pyruvat-forhold. Ved mistanke om metabolisk acidose bør lægemidlet seponeres, og patienten skal hasteindlægges (se pkt. 4.9). Læger bør advare patienterne om risikoen for laktatacidose og om symptomer derpå.

Nyrefunktion

Da metformin udskilles gennem nyrerne, og akkumulering af metformin kan udløse laktatacidose, skal eGFR eller kreatininclearance bestemmes før behandlingsstart og derefter regelmæssigt:

- mindst én gang om året hos patienter med normal nyrefunktion
- mindst to til fire gange om året hos patienter med eGFR (kreatininclearance) i den lave ende af normalområdet samt hos ældre patienter.

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

Administration af iodholdigt kontraststof

Intravaskulær administration af iodholdige kontraststoffer i forbindelse med radiologiske undersøgelser kan føre til nyresvigt. Dette kan inducere akkumulering af metformin, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose. Vokanamet skal derfor seponeres før eller på tidspunktet for undersøgelsen og må ikke genoptages før 48 timer efter undersøgelsen og først, når nyrefunktionen er blevet kontrolleret og fundet normal (se pkt. 4.5).

Kirurgi

Eftersom Vokanamet indeholder metformin, skal behandlingen seponeres 48 timer før elektiv kirurgi under universel, spinal eller epidural anæstesi. Behandlingen må først genoptages 48 timer efter indgrebet eller efter overgang til oral ernæring, og kun hvis nyrefunktionen er fundet normal.

Anvendelse til patienter med risiko for bivirkninger med relation til volumendepletering

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

Forsigtighed tilrådes hos patienter, hos hvem et blodtryksfald udløst af canagliflozin kunne være risikabelt, f.eks. patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, patienter i behandling med antihypertensiva eller med hypotension i anamnesen, patienter, der får diuretika, eller ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt.4.2 og 4.8).

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

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

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

Diabetisk ketoacidose

I kliniske forsøg og efter markedsføring er der rapporteret om sjældne og undertiden livstruende tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA) hos patienter i behandling med SGLT2-hæmmere, herunder canagliflozin. I en række af disse tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet blodglucose, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det vides ikke, om højere doser af canagliflozin vil øge risikoen for DKA.

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

Vokanamet skal straks seponeres hos patienter med formodet eller verificeret DKA.

Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som hospitalsindlægges for at få foretaget større operationer eller i forbindelse med akut alvorlig sygdom. I begge tilfælde kan behandlingen med Vokanamet genoptages, når patientens tilstand er stabil.

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

Patienter, der kan have en højere risiko for DKA, omfatter patienter med lav restfunktion af betaceller (f.eks. patienter med type 2-diabetes med lavt C-peptid, latent autoimmun diabetes hos voksne

(LADA) eller patienter med pancreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der medfører lavt fødeindtagelse eller svær dehydrering, patienter, hvis insulindosis er blevet nedsat, samt patienter med øget insulinbehov på grund af akut sygdom, kirurgi eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere skal anvendes med forsigtighed til disse patienter.

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

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

Forhøjet hæmatokrit

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

Ældre (≥ 65 år)

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

Genitale svampeinfektioner

I kliniske studier med canagliflozin blev der i overensstemmelse med mekanismen bag hæmning af natrium-glucose-cotransportør 2 (SGLT-2-hæmning), der øger UGE, rapporteret om vulvovaginal candidiasis hos kvinder og balanitis eller balanopostitis hos mænd (se pkt. 4.8). Der sås en øget sandsynlighed for, at mandlige og kvindelige patienter med genitale svampeinfektioner i anamnesen fik infektioner. Balanitis og balanopostitis optrådte primært hos mandlige patienter, der ikke var omskåret. Der sås sjældne tilfælde af fimose, og somme tider blev patienten omskåret. De fleste genitale svampeinfektioner blev behandlet med topikale antimykotika, enten efter lægeordination eller som egenbehandling under fortsat behandling med Vokanamet.

Hjertesvigt

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

Laboratorieundersøgelser af urin

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

CANAGLIFLOZIN

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

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

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

Insulin og β -cellestimulerende midler

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

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på canagliflozin

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

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

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

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

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

Canagliflozins indvirkning på andre lægemidler

Digoxin

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

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

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

Interferens mellem lægemidlet og laboratorieprøver

1,5-AG-test

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

METFORMIN

Ikke anbefalede kombinationer

Alkohol

Ved akut alkoholforgiftning ses en øget risiko for laktacidose (især i forbindelse med faste, fejlernæring eller nedsat leverfunktion) på grund af det aktive stof metformin i Vokanamet (se pkt. 4.4). Indtagelse af alkohol og lægemidler, der indeholder alkohol, bør undgås.

Iodholdige kontraststoffer

Intravaskulær administration af iodholdige kontraststoffer i radiologiske studier kan føre til nyresvigt og resultere i akkumulering af metformin og risiko for laktacidose. Vokanamet skal derfor seponeres før eller på tidspunktet for testen og må ikke genoptages, før der er gået 48 timer efter testen, og først når nyrefunktionen atter er blevet evalueret og fundet normal (se pkt. 4.4).

Kationiske lægemidler

Kationiske lægemidler, der elimineres ved tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved at konkurrere om de fælles transportsystemer i nyretubuli. Et studie udført hos syv normale raske forsøgspersoner viste, at cimetidin administreret i en dosis på 400 mg to gange dagligt øgede metformins AUC med 50 % og C_{max} med 81 %. Tæt glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for det anbefalede doseringsinterval og ændring af diabetesbehandlingen bør derfor overvejes ved samtidig administration af kationiske lægemidler, der elimineres ved tubulær sekretion (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kombinationer, der skal anvendes med forsigtighed

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Et begrænset antal data fra anvendelse af metformin til gravide kvinder indikerer ikke en øget risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med metformin indikerer ikke skadelige virkninger på drægtighed, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

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

Amning

Der er ikke udført studier med diegivende dyr, der fik en kombination af de aktive stoffer i Vokanamet.

Det er ukendt, om canagliflozin og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at canagliflozin og dets metabolitter udskilles i mælk, og der er set farmakologisk fremkaldt påvirkning af diende afkom og unge rotter efter eksponering for canagliflozin (se pkt. 5.3).

Metformin udskilles i human mælk i små mængder. En risiko for nyfødte/spædbørn kan derfor ikke udelukkes.

Vokanamet bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vokanamet påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør dog være opmærksomme på risikoen for hypoglykæmi, når Vokanamet anvendes som tillægsbehandling til insulin eller et β -cellestimulerende middel, og på den forhøjede risiko for bivirkninger relateret til volumendepletering såsom postural svimmelhed (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

CANAGLIFLOZIN

Resumé af sikkerhedsprofilen

Canagliflozins sikkerhed blev evalueret hos 10.285 patienter med type 2-diabetes, herunder 5.151 patienter, der blev behandlet med canagliflozin i kombination med metformin. Desuden blev der udført et 18-ugers dobbeltblindt placebokontrolleret fase 2-studie med to daglige doser (canagliflozin 50 mg eller 150 mg som tillæg til metformin 500 mg) hos 279 patienter, hvoraf 186 patienter blev behandlet med canagliflozin som tillæg til metformin.

Den primære vurdering af sikkerhed og tolerabilitet blev udført som en poollet analyse (N=2.313) af fire 26-ugers placebokontrollerede kliniske studier (som monoterapi og som tillægsbehandling til metformin, metformin og et sulfonylurinstof samt metformin og pioglitazon). Under behandlingen var de hyppigst indberettede bivirkninger hypoglykæmi i kombination med insulin eller sulfonylurinstoffer, vulvovaginal candidiasis, urinvejsinfektion og polyuri eller pollakisuri (dvs. hyppig vandladning). I studierne var de bivirkninger, der førte til seponering hos $\geq 0,5$ % af alle patienter, der fik canagliflozin, vulvovaginal candidiasis (0,7 % af de kvindelige patienter) og balanitis eller balanopostitis (0,5 % af de mandlige patienter). For at vurdere de indberettede hændelser og derigennem identificere bivirkninger (se tabel 1) blev der udført supplerende sikkerhedsanalyser af data inklusive langtidsdata fra hele canagliflozin-programmet (placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier) (se pkt. 4.2 and 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform.

Bivirkningerne i tabel 1 er baseret på den poollede analyse af de fire 26-ugers placebokontrollerede studier (N=2.313) beskrevet ovenfor. Bivirkninger, som er indberettet på baggrund af global brug af canagliflozin efter markedsføringen, er ligeledes medtaget i denne tabel. Bivirkningerne er opstillet

efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger (MedDRA) opstillet i tabelform på baggrund af placebokontrollerede studier^a og erfaringer efter markedsføringen

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkning
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Hypoglykæmi ved kombination med insulin eller et sulfonylurinstof
Ikke almindelig	Dehydrering*
Sjælden	Diabetisk ketoacidose**
Nervesystemet	
Ikke almindelig	Postural svimmelhed*, synkope*
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	Hypotension*, ortostatisk hypotension*
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Obstipation, tørst ^b , kvalme
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Udslæt ^c , urticaria
Ikke kendt	Angioødem ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Knoglefraktur ^e
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Polyuri eller pollakisuri ^f , urinvejsinfektion (pyelonephritis og urosepsis er blevet indberettet efter markedsføringen)
Ikke almindelig	Nyresvigt (hovedsageligt i forbindelse med volumendepletering)
Det reproduktive system og mammae	
Meget almindelig	Vulvovaginal candidiasis*** ^g
Almindelig	Balanitis eller balanopostitis*** ^h
Undersøgelser	
Almindelig	Dyslipidæmi ⁱ , forhøjet hæmatokrit*** ^j
Ikke almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet*** ^k , forhøjet urat i blodet*** ^l , forhøjet kalium i blodet*** ^m , forhøjet fosfat i blodet ⁿ

-
- * Relateret til volumendepletering; se pkt. 4.4.
- ** Se pkt. 4.4.
- a Sikkerhedsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (herunder studier med patienter med moderat nedsat nyrefunktion, ældre patienter [i alderen ≥ 55 år til ≤ 80 år], patienter med øget risiko for kardiovaskulær sygdom) stemte generelt overens med de bivirkninger, der fremgår af tabellen.
- b Tørst omfatter termerne tørst, mundtørhed og polydipsi.
- c Udslæt omfatter termerne erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt og vesikuløst udslæt.
- d Baseret på erfaringer med canagliflozin efter markedsføringen.
- e Knoglefraktur rapporteredes hos henholdsvis 0,7 % og 0,6 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,3 % for placebo. Yderligere oplysninger fremgår af afsnittet om knoglefrakturer nedenfor.
- f Polyuri eller pollakisuri omfatter termerne polyuri, pollakisuri, imperiøs vandladningstrang, nykturi og øget urinproduktion.
- g Vulvovaginal candidiasis omfatter termerne vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampeinfektion, vulvovaginitis, vaginal infektion, vulvitis og genital svampeinfektion.
- h Balanitis eller balanopostitis omfatter termerne balanitis, balanopostitis, balanitis candida og genital svampeinfektion.
- i Middelstigningerne (%) fra *baseline* med henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg *versus* placebo var som følger: totalcholesterol 3,4 % og 5,2 % *versus* 0,9 %; HDL-cholesterol 9,4 % og 10,3 % *versus* 4,0 %; LDL-cholesterol 5,7 % og 9,3 % *versus* 1,3 %; non-HDL-cholesterol 2,2 % og 4,4 % *versus* 0,7 %; triglycerider 2,4 % og 0,0 % *versus* 7,6 %.
- j Middelændringer fra *baseline* i hæmatokrit var 2,4 % og 2,5 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,0 % for placebo.
- k Middelændringer (%) fra *baseline* i kreatinin var 2,8 % og 4,0 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % for placebo.
- l Middelændringer (%) fra *baseline* i blod-carbamid var henholdsvis 17,1 % og 18,0 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 2,7 % for placebo.
- m Middelændringer (%) fra *baseline* i serumkalium var henholdsvis 0,5 % og 1,0 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,6 % for placebo.
- n Middelændringer (%) fra *baseline* i serumphosphat var henholdsvis 3,6 % og 5,1 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % for placebo.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger relateret til volumendepletering

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

I det dedikerede kardiovaskulære studie, hvor patienterne generelt var ældre og havde en større forekomst af diabetes-komplikationer, var incidensen af bivirkninger relateret til volumendepletering 2,8 % for canagliflozin 100 mg en gang daglig, 4,6 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt og 1,9 % for placebo.

Til vurdering af risikofaktorerne for disse bivirkninger blev der gennemført en større poolede analyse (N=9.439) af patienter fra otte kontrollerede fase 3-studier, der omfattede begge doser af canagliflozin. I denne poolede analyse sås generelt en større incidens af disse bivirkninger hos patienter, der fik loop-diuretika, patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved *baseline* og patienter ≥ 75 år. Hos patienter, der fik loop-diuretika, var incidensen 3,2 % for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 8,8 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 4,7 % i kontrolgruppen. Hos patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl 30 til < 60 ml/min ved *baseline* var incidensen 4,8 % for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 8,1 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 2,6 % i kontrolgruppen. Hos patienter ≥ 75 år var incidensen 4,9 % for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 8,7 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 2,6 % i kontrolgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I det dedikerede kardiovaskulære studie og den større poolede analyse var seponering på grund af bivirkninger relateret til volumendepletering og alvorlige bivirkninger relateret til volumendepletering ikke hyppigere ved behandling med canagliflozin.

Hypoglykæmi ved tillægsbehandling til insulin eller β -cellestimulerende midler

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

Genitale svampeinfektioner

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

Candida-forårsaget balanitis eller balanopostitis blev rapporteret hos 4,2 % og 3,7 % af de mandlige patienter, der blev behandlet med henholdsvis canagliflozin 100 mg en gang dagligt og canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 0,6 % af de mænd, der fik placebo. Blandt de mandlige patienter, der fik canagliflozin, fik 0,9 % mere end én infektion. Samlet set seponerede 0,5 % af de mandlige patienter canagliflozin på grund af *Candida*-forårsaget balanitis eller balanopostitis. Der rapporteredes sjældne tilfælde af fimose, der somme tider endte med omskæring (se pkt. 4.4).

Urinvejsinfektioner

Indberetninger af urinvejsinfektioner forekom hyppigere i forbindelse med canagliflozin 100 mg og 300 mg en gang dagligt (henholdsvis 5,9 % og 4,3 %) sammenlignet med 4,0 % for placebo. De fleste infektioner var lette til moderate, og der sås ingen stigning i forekomsten af alvorlige bivirkninger. Personerne reagerede på standardbehandling under fortsat behandling med canagliflozin.

Knoglefraktur

I et kardiovaskulært studie med 4.327 patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller med høj risiko for dette, var incidensen af knoglefraktur 1,6, 1,6 hhv. 1,1 pr. 100 patientår ved eksponering for henholdsvis canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo, hvor den skæve fordeling af frakturer opstod i løbet af de første 26 ugers behandling. I andre studier af canagliflozin mod type 2-diabetes, hvor der indgik en generel diabetespopulation på ca. 5.800 patienter, sås der ingen forskel i risikoen for frakturer i forhold til kontrolgruppen. Efter 104 ugers behandling påvirkede canagliflozin ikke knoglemineraltætheden negativt.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

I en poollet analyse af otte placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier svarede sikkerhedsprofilen hos ældre patienter generelt til profilen hos yngre patienter. Patienter ≥ 75 år havde en højere frekvens af bivirkninger relateret til volumendepletering (såsom postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension) med en frekvens på 4,9 %, 8,7 % og 2,6 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg en gang dagligt, canagliflozin 300 mg en gang dagligt og kontrolgruppen. Der blev observeret fald i eGFR (-3,6 %, henholdsvis -5,2 %) for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med kontrolgruppen (-3,0 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Metformin

Tabel 2 viser bivirkninger, som rapporteredes hos patienter, der fik metformin som monoterapi, og som ikke blev observeret hos patienter, der fik canagliflozin. Bivirkningerne er opstillet efter

systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder er baseret på oplysninger fra produktresuméet for metformin.

Tabel 2: Hyppigheden af metformins bivirkninger som angivet i kliniske studier og efter markedsføring af lægemidlet

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkning
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Meget sjældne	Laktatacidose, vitamin B ₁₂ -mangel ^a
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig	Smagsforstyrrelser
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Meget almindelige	Gastrointestinale symptomer ^b
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Meget sjældne	Erytem, pruritis, urticaria
<i>Lever og galdeveje</i>	
Meget sjældne	Unormale leverfunktionsprøver, hepatitis

^a Langtidsbehandling med metformin er blevet associeret med nedsat absorption af vitamin B₁₂, hvilket i meget sjældne tilfælde kan resultere i klinisk signifikant vitamin B₁₂-mangel (f.eks. megaloblastisk anæmi).

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Canagliflozin

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

Metformin

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Vokanamet er en kombination af to orale glucosesænkende lægemidler med forskellige og

komplementære virkningsmekanismer til at forbedre glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: canagliflozin, der hæmmer SGLT-2-transportproteinet, og metforminhydrochlorid, der hører til gruppen af biguanider.

CANAGLIFLOZIN

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

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

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

METFORMIN

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

Metformin virker ved hjælp af tre mekanismer:

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

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

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

Canagliflozins farmakodynamisk virkning

Efter orale enkeltdoser og gentagne doser af canagliflozin til patienter med type 2-diabetes observeredes dosisafhængige fald i RT_G og stigninger i UGE. Fra en startværdi af RT_G på ca. 13 mmol/l opstod der maksimal suppression af 24-timers middeltal for RT_G med dosen på 300 mg dagligt til ca. 4-5 mmol/l hos patienter med type 2-diabetes i fase 1-studier, hvilket tyder på, at risikoen for behandlingsinduceret hypoglykæmi er lav. På tværs af fase 1-studierne medførte faldene i RT_G øget UGE på fra 77 til 119 g/dag hos forsøgspersoner med type 2-diabetes, der blev behandlet med enten 100 mg eller 300 mg canagliflozin en gang dagligt. De observerede UGE-værdier kan omsættes til et fald på 308-476 kcal/dag. Faldene i RT_G og stigningerne i UGE blev opretholdt over en

behandlingsperiode på 26 uger hos patienter med type 2-diabetes. Der opstod moderate stigninger (generelt < 400-500 ml) i det daglige urinvolumen, som blev dæmpet efter behandling i flere dage. Der sås forbigående stigning i udskillelse af urinsyre pga. canagliflozin (stigning på 19 % i forhold til *baseline* på dag 1, hvorefter stigningen blev dæmpet til 6 % på dag 2 og 1 % på dag 13). Dette blev ledsaget af en vedvarende reduktion i serum-urinsyre på ca. 20 %.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

CANAGLIFLOZIN

I alt 10.285 patienter med type 2-diabetes deltog i ni dobbeltblinde, kontrollerede kliniske studier af sikkerhed og virkning til evaluering af canagliflozins virkning på glykæmisk kontrol. De omfattede 5.151 patienter med type 2-diabetes, som fik canagliflozin i kombination med metformin. Racemæssigt fordelte de sig med 72 % hvide, 16 % asiater, 4 % sorte og 8 % andre grupper. 16 % af patienterne var af latinamerikansk afstamning. Ca. 58 % af patienterne var af hankøn. Patienternes samlede gennemsnitsalder var 59,6 år (interval 21-96 år), med 3.082 patienter ≥ 65 år og 510 patienter ≥ 75 år. 58 % af patienterne havde et body mass index (BMI) på ≥ 30 kg/m².

Placebokontrollerede studier

Canagliflozin blev studeret som dualbehandling med metformin, dualbehandling med et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og pioglitazon, som tillægsbehandling til insulin og som monoterapi (tabel 3). Generelt opnåede canagliflozin klinisk og statistisk signifikante ($p < 0,001$) resultater i forhold til placebo, hvad angår glykæmisk kontrol inklusive glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}), procentdelen af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %, ændringer fra *baseline* i fastende plasmagluucose (FPG) samt postprandial glucose (PPG) efter 2 timer. Endvidere blev der observeret fald i legemsvægt og i systolisk blodtryk i forhold til placebo.

Tabel 3: Effekteresultater i placebokontrollerede kliniske studier^a

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

	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	sulfonylurinstof (N=156)
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,13	8,13	8,12
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-0,85	-1,06	-0,13
Forskel ift. placebo (justeret middelhændring) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	Ikke relevant ^c
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	93,5	93,5	90,8
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-2,1	-2,6	-0,7
Forskel ift. placebo (justeret middelhændring) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	Ikke relevant ^c
Tillægsbehandling med insulin^d (18 uger)			
	Canagliflozin + insulin		Placebo + insulin (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,33	8,27	8,20
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-0,63	-0,72	0,01
Forskel ift. placebo (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	Ikke relevant ^c
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	96,9	96,7	97,7
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-1,8	-2,3	0,1
Forskel ift. placebo (justeret middelhændring) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	Ikke relevant ^c

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet før glykæmisk nødmedicin.

^b p<0,001 sammenlignet med placebo.

^c Ikke relevant.

^d Canagliflozin som tillægsbehandling til insulin (med eller uden andre glucosesænkende lægemidler).

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

I et dedikeret studie blev det påvist, at samtidig administration af canagliflozin 50 mg og 150 mg to gange dagligt som dualbehandling med metformin gav klinisk og statistisk signifikante resultater i forhold til placebo hvad angår glykæmisk kontrol, herunder HbA_{1c}, procentdelen af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %, ændringer fra *baseline* FPG og reduktioner i legemsvægt som angivet i tabel 4.

Tabel 4: Effektresultater fra placebokontrolleret klinisk studie af canagliflozin som to daglige doser^a

	Canagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg to gange dagligt (N=93)	150 mg to gange dagligt (N=93)	
HbA_{1c} (%)			

<i>Baseline</i> (middelværdi)	7,63	7,53	7,66
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-0,45	-0,61	-0,01
Forskel ift. placebo (justeret middelværdi) (95 % CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	Ikke relevant ^c
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	90,59	90,44	90,37
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-2,8	-3,2	-0,6
Forskel ift. placebo (justeret middelværdi) (95 % CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	Ikke relevant ^c

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet.

^b p<0,001 sammenlignet med placebo.

^c Ikke relevant.

^d p=0,013 sammenlignet med placebo.

Aktivt kontrollerede studier

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

Tabel 5: Effekterestater fra aktivt kontrollerede kliniske studier^a

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

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

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet før glykæmisk nødmedicin.

^b p<0,05.

^c Ikke relevant.

^d p<0,001.

Særlige populationer

I to studier, der blev udført med særlige populationer (ældre patienter og patienter med kardiovaskulær sygdom eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom), blev patienternes igangværende stabile diabetesbehandling (diæt, monoterapi eller kombinationsbehandling) suppleret med canagliflozin.

Ældre patienter

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

Fastende plasmagluucose

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

Postprandial glucose

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

Legemsvægt

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

sammenlignet med kombinationen af glimepirid og metformin (1,0 %) og -2,5 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt i kombination med metformin og et sulfonylurinstof sammenlignet med sitagliptin i kombination med metformin og et sulfonylurinstof (0,3 %).

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

Kardiovaskulær sikkerhed

Der udførtes en præspecificeret interim metaanalyse af evaluerede større kardiovaskulære hændelser i kliniske fase 2- og 3-studier med 9.632 patienter med type 2-diabetes, herunder 4.327 patienter (44,9 %) med kardiovaskulær sygdom eller i højrisikogruppe for kardiovaskulær sygdom, som deltager i et igangværende kardiovaskulært studie. *Hazard ratio* for det sammensatte primære endepunkt (tid til en af følgende hændelser: kardiovaskulær død, ikke-dødelig apopleksi, ikke-dødelig myokardieinfarkt og ustabil angina pectoris, der kræver hospitalsindlæggelse) for canagliflozin (med pooling af begge doser) *versus* kombinerede aktive komparatorer og placebo var 0,91 (95 % CI: 0,68; 1,22). Der var således ikke dokumentation for en øget kardiovaskulær risiko med canagliflozin i forhold til komparatorerne. Der sås omtrent samme *hazard ratio* for canagliflozin 100 mg og 300 mg en gang dagligt.

Blodtryk

I en analyse af fire 26-ugers placebokontrollerede studier (N=2.313) resulterede behandling med canagliflozin 100 mg og 300 mg en gang dagligt i gennemsnitlige reduktioner i systolisk blodtryk på henholdsvis -3,9 mmHg og -5,3 mmHg sammenlignet med placebo (-0,1 mmHg) og en mindre virkning på diastolisk blodtryk med gennemsnitlige ændringer for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 300 mg en gang dagligt på henholdsvis -2,1 mmHg og -2,5 mmHg sammenlignet med placebo (-0,3 mmHg). Der sås ingen ændring af betyding i hjertefrekvens.

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

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

METFORMIN

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

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

VOKANAMET

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

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

CANAGLIFLOZIN

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

Absorption

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

Fordeling

Canagliflozins gennemsnitlige fordelingsvolumen (V_d) ved *steady state* efter en enkelt intravenøs infusion til raske forsøgspersoner var 119 liter, hvilket tyder på omfattende fordeling i væv. Canagliflozin bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner (99 %), primært til albumin. Proteinbindingen er uafhængig af canagliflozins plasmakoncentration. Plasmaproteinbindingen ændres ikke i væsentlig grad hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation

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

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

Elimination

Efter administration af en enkelt oral dosis [^{14}C -mærket] canagliflozin til raske forsøgspersoner blev

41,5 %, 7,0 %, og 3,2 % af den administrerede radioaktive dosis genfundet i fæces som henholdsvis canagliflozin, en hydroxyleret metabolit og en *O*-glukuronidmetabolit. Der sås kun ubetydelig enterohepatisk cirkulation af canagliflozin.

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

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

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Et åbent enkeltdosisstudie evaluerede de farmakokinetiske egenskaber af canagliflozin 200 mg hos forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (klassificeret ved hjælp af CrCl ud fra Cockcroft-Gaults formel) sammenlignet med raske forsøgspersoner. Studiet omfattede 8 personer med normal nyrefunktion ($\text{CrCl} \geq 80$ ml/min), 8 personer med let nedsat nyrefunktion (CrCl 50 til < 80 ml/min), 8 personer med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30 til < 50 ml/min) og 8 personer med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) samt 8 personer med nyresygdom i terminalstadiet, som var i hæmodialyse.

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

Canagliflozin blev kun fjernet i ubetydelig grad ved hæmodialyse.

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Disse forskelle vurderes ikke at have klinisk relevans.

Ældre (≥ 65 år)

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

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier til at afdække canagliflozins farmakokinetik hos pædiatriske patienter.

Andre særlige populationer

Farmakogenetik

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

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

METFORMIN

Absorption

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

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

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

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Pædiatrisk population

Enkelt-dosisstudie: Efter enkelt-doser på 500 mg metforminhydrochlorid udviste pædiatriske patienter en farmakokinetisk profil svarende til profilen hos raske voksne.

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Canagliflozin

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

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

I et embryo-føtal udviklingsstudie hos rotter sås forsinket ossifikation af metatarsalknogler ved

systemisk eksponering for doser, der var henholdsvis 73 gange og 19 gange større end den kliniske eksponering ved doser på 100 mg og 300 mg. Det vides ikke, om forsinkelser i ossifikation kan tilskrives canagliflozins observerede virkninger på calciumhomeostasen hos voksne rotter.

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie medførte canagliflozin administreret til hunrotter fra 6. drægtighedsdag til dag 20 under diegivningen nedsat legemsvægt hos afkom af begge køn ved doser på > 30 mg/kg/dag, der var toksiske for moderdyret (eksponering for $\geq 5,9$ gange human eksponering for canagliflozin ved MRHD). Maternel toksicitet var begrænset til nedsat øgning af legemsvægten.

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

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

Metformin

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

Miljørisikovurdering

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

Canagliflozin/metformin

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

150 mg/850 mg
Macrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talcum
Titandioxid (E171)
Jernoxid gul (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Pakningsstørrelser:

1 x 20 filmovertrukne tabletter
1 x 60 filmovertrukne tabletter
180 (3 x 60) filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. april 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En tablet indeholder canagliflozinhemihydrat svarende til 150 mg canagliflozin og 1000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

En lilla, kapselformet tablet, 22 mm lang, med konventionel (umiddelbar) udløsning, filmovertrukket og præget med "CM" på den ene side og "611" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vokanamet er indiceret til voksne fra og med 18 år med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion til forbedring af glykæmisk kontrol:

- hos patienter, der ikke er velkontrollerede med den maksimale tolererede dosis metformin alene
- hos patienter, der får den maksimale tolererede dosis metformin sammen med andre glucosesænkende lægemidler inklusive insulin, når disse ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 vedrørende data om forskellige tillægsbehandlinger)
- hos patienter, der allerede er i behandling med en kombination af canagliflozin og metformin som separate tabletter.

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

Til patienter med utilstrækkelig kontrol med den maksimale tolererede dosis metformin

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

Til patienter ved skift fra separate tabletter med canagliflozin og metformin

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

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

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

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

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

Særlige populationer

Ældre (i alderen ≥ 65 år)

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med en estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) på 60 ml/min/1,73 m² til < 90 ml/min/1,73 m² eller kreatininclearance (CrCl) på 60 ml/min til < 90 ml/min.

Vokanamet må ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73m² eller CrCl < 60 ml/min) på grund af det aktive stof metformin (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Til oral anvendelse

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Diabetisk ketoacidose, praecoma diabeticum
- Moderat til svært nedsat nyrefunktion (patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min) (se pkt. 4.2 og 4.4)
- Akutte lidelser, der kan påvirke nyrefunktionen, såsom dehydrering, svær infektion, shock (se pkt. 4.4)
- Akut eller kronisk sygdom, der kan give vævshypoksi, såsom hjerteinsufficiens, nyresvigt, nyligt myokardieinfarkt, shock
- Nedsat leverfunktion, akut alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.2 og 4.5)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Vokanamet er ikke undersøgt hos patienter med type 1-diabetes og kan derfor ikke anbefales til denne patientgruppe.

Laktatacidose

Laktatacidose er en sjælden, men alvorlig (høj mortalitet medmindre behandling iværksættes hurtigt), metabolisk komplikation, der kan forekomme ved akkumulering af metformin. De rapporterede tilfælde af laktatacidose hos patienter, der fik metformin, forekom især hos patienter med diabetes og signifikant nyresvigt. Incidensen af laktatacidose kan og bør reduceres ved også at vurdere andre risikofaktorer såsom dårligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste, et voldsomt alkoholforbrug, nedsat leverfunktion og tilstande associeret med hypoksi.

Diagnose

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

Derefter kan følge acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, hypotermi og koma. Diagnostiske laboratoriefund omfatter nedsat pH i blodet, plasmalaktat over 5 mmol/l og forhøjet anion-gap og laktat/pyruvat-forhold. Ved mistanke om metabolisk acidose bør lægemidlet seponeres, og patienten skal hasteindlægges (se pkt. 4.9). Læger bør advare patienterne om risikoen for laktatacidose og om symptomer derpå.

Nyrefunktion

Da metformin udskilles gennem nyrerne, og akkumulering af metformin kan udløse laktatacidose, skal eGFR eller kreatininclearance bestemmes før behandlingsstart og derefter regelmæssigt:

- mindst én gang om året hos patienter med normal nyrefunktion
- mindst to til fire gange om året hos patienter med eGFR (kreatininclearance) i den lave ende af normalområdet samt hos ældre patienter.

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

Administration af iodholdigt kontraststof

Intravaskulær administration af iodholdige kontraststoffer i forbindelse med radiologiske undersøgelser kan føre til nyresvigt. Dette kan inducere akkumulering af metformin, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose. Vokanamet skal derfor seponeres før eller på tidspunktet for undersøgelsen og må ikke genoptages før 48 timer efter undersøgelsen og først, når nyrefunktionen er blevet kontrolleret og fundet normal (se pkt. 4.5).

Kirurgi

Eftersom Vokanamet indeholder metformin, skal behandlingen seponeres 48 timer før elektiv kirurgi under universel, spinal eller epidural anæstesi. Behandlingen må først genoptages 48 timer efter indgrebet eller efter overgang til oral ernæring, og kun hvis nyrefunktionen er fundet normal.

Anvendelse til patienter med risiko for bivirkninger med relation til volumendepletering

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

Forsigtighed tilrådes hos patienter, hos hvem et blodtryksfald udløst af canagliflozin kunne være risikabelt, f.eks. patienter med kendt kardiovaskulær sygdom, patienter i behandling med antihypertensiva eller med hypotension i anamnesen, patienter, der får diuretika, eller ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt.4.2 og 4.8).

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

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

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

Diabetisk ketoacidose

I kliniske forsøg og efter markedsføring er der rapporteret om sjældne og undertiden livstruende tilfælde af diabetisk ketoacidose (DKA) hos patienter i behandling med SGLT2-hæmmere, herunder canagliflozin. I en række af disse tilfælde fremstod tilstanden atypisk med kun moderat forhøjet blodglucose, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det vides ikke, om højere doser af canagliflozin vil øge risikoen for DKA.

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

Vokanamet skal straks seponeres hos patienter med formodet eller verificeret DKA.

Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som hospitalsindlægges for at få foretaget større operationer eller i forbindelse med akut alvorlig sygdom. I begge tilfælde kan behandlingen med Vokanamet genoptages, når patientens tilstand er stabil.

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

Patienter, der kan have en højere risiko for DKA, omfatter patienter med lav restfunktion af betaceller (f.eks. patienter med type 2-diabetes med lavt C-peptid, latent autoimmun diabetes hos voksne

(LADA) eller patienter med pancreatitis i anamnesen), patienter med tilstande, der medfører lavt fødeindtagelse eller svær dehydrering, patienter, hvis insulinosis er blevet nedsat, samt patienter med øget insulinbehov på grund af akut sygdom, kirurgi eller alkoholmisbrug. SGLT2-hæmmere skal anvendes med forsigtighed til disse patienter.

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

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

Forhøjet hæmatokrit

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

Ældre (≥ 65 år)

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

Genitale svampeinfektioner

I kliniske studier med canagliflozin blev der i overensstemmelse med mekanismen bag hæmning af natrium-glucose-cotransportør 2 (SGLT-2-hæmning), der øger UGE, rapporteret om vulvovaginal candidiasis hos kvinder og balanitis eller balanopostitis hos mænd (se pkt. 4.8). Der sås en øget sandsynlighed for, at mandlige og kvindelige patienter med genitale svampeinfektioner i anamnesen fik infektioner. Balanitis og balanopostitis optrådte primært hos mandlige patienter, der ikke var omskåret. Der sås sjældne tilfælde af fimose, og somme tider blev patienten omskåret. De fleste genitale svampeinfektioner blev behandlet med topikale antimykotika, enten efter lægeordination eller som egenbehandling under fortsat behandling med Vokanamet.

Hjertesvigt

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

Laboratorieundersøgelser af urin

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

CANAGLIFLOZIN

Farmakodynamiske interaktioner

Diuretika

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

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

Insulin og β -cellestimulerende midler

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

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på canagliflozin

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

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

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

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

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

Canagliflozins indvirkning på andre lægemidler

Digoxin

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

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

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

Interferens mellem lægemidlet og laboratorieprøver

1,5-AG-test

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

METFORMIN

Ikke anbefalede kombinationer

Alkohol

Ved akut alkoholforgiftning ses en øget risiko for laktacidose (især i forbindelse med faste, fejlernæring eller nedsat leverfunktion) på grund af det aktive stof metformin i Vokanamet (se pkt. 4.4). Indtagelse af alkohol og lægemidler, der indeholder alkohol, bør undgås.

Iodholdige kontraststoffer

Intravaskulær administration af iodholdige kontraststoffer i radiologiske studier kan føre til nyresvigt og resultere i akkumulering af metformin og risiko for laktacidose. Vokanamet skal derfor seponeres før eller på tidspunktet for testen og må ikke genoptages, før der er gået 48 timer efter testen, og først når nyrefunktionen atter er blevet evalueret og fundet normal (se pkt. 4.4).

Kationiske lægemidler

Kationiske lægemidler, der elimineres ved tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved at konkurrere om de fælles transportsystemer i nyretubuli. Et studie udført hos syv normale raske forsøgspersoner viste, at cimetidin administreret i en dosis på 400 mg to gange dagligt øgede metformins AUC med 50 % og C_{max} med 81 %. Tæt glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for det anbefalede doseringsinterval og ændring af diabetesbehandlingen bør derfor overvejes ved samtidig administration af kationiske lægemidler, der elimineres ved tubulær sekretion (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kombinationer, der skal anvendes med forsigtighed

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Et begrænset antal data fra anvendelse af metformin til gravide kvinder indikerer ikke en øget risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med metformin indikerer ikke skadelige virkninger på drægtighed, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

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

Amning

Der er ikke udført studier med diegivende dyr, der fik en kombination af de aktive stoffer i Vokanamet.

Det er ukendt, om canagliflozin og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at canagliflozin og dets metabolitter udskilles i mælk, og der er set farmakologisk fremkaldt påvirkning af diende afkom og unge rotter efter eksponering for canagliflozin (se pkt. 5.3).

Metformin udskilles i human mælk i små mængder. En risiko for nyfødte/spædbørn kan derfor ikke udelukkes.

Vokanamet bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vokanamet påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør dog være opmærksomme på risikoen for hypoglykæmi, når Vokanamet anvendes som tillægsbehandling til insulin eller et β -cellestimulerende middel, og på den forhøjede risiko for bivirkninger relateret til volumendepletering såsom postural svimmelhed (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

CANAGLIFLOZIN

Resumé af sikkerhedsprofilen

Canagliflozins sikkerhed blev evalueret hos 10.285 patienter med type 2-diabetes, herunder 5.151 patienter, der blev behandlet med canagliflozin i kombination med metformin. Desuden blev der udført et 18-ugers dobbeltblindt placebokontrolleret fase 2-studie med to daglige doser (canagliflozin 50 mg eller 150 mg som tillæg til metformin 500 mg) hos 279 patienter, hvoraf 186 patienter blev behandlet med canagliflozin som tillæg til metformin.

Den primære vurdering af sikkerhed og tolerabilitet blev udført som en poollet analyse (N=2.313) af fire 26-ugers placebokontrollerede kliniske studier (som monoterapi og som tillægsbehandling til metformin, metformin og et sulfonylurinstof samt metformin og pioglitazon). Under behandlingen var de hyppigst indberettede bivirkninger hypoglykæmi i kombination med insulin eller sulfonylurinstoffer, vulvovaginal candidiasis, urinvejsinfektion og polyuri eller pollakisuri (dvs. hyppig vandladning). I studierne var de bivirkninger, der førte til seponering hos $\geq 0,5$ % af alle patienter, der fik canagliflozin, vulvovaginal candidiasis (0,7 % af de kvindelige patienter) og balanitis eller balanopostitis (0,5 % af de mandlige patienter). For at vurdere de indberettede hændelser og derigennem identificere bivirkninger (se tabel 1) blev der udført supplerende sikkerhedsanalyser af data inklusive langtidsdata fra hele canagliflozin-programmet (placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier) (se pkt. 4.2 and 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform.

Bivirkningerne i tabel 1 er baseret på den poollede analyse af de fire 26-ugers placebokontrollerede studier (N=2.313) beskrevet ovenfor. Bivirkninger, som er indberettet på baggrund af global brug af canagliflozin efter markedsføringen, er ligeledes medtaget i denne tabel. Bivirkningerne er opstillet

efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger (MedDRA) opstillet i tabelform på baggrund af placebokontrollerede studier^a og erfaringer efter markedsføringen

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkning
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Hypoglykæmi ved kombination med insulin eller et sulfonylurinstof
Ikke almindelig	Dehydrering*
Sjælden	Diabetisk ketoacidose**
Nervesystemet	
Ikke almindelig	Postural svimmelhed*, synkope*
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	Hypotension*, ortostatisk hypotension*
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Obstipation, tørst ^b , kvalme
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Udslæt ^c , urticaria
Ikke kendt	Angioødem ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Knoglefraktur ^e
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Polyuri eller pollakisuri ^f , urinvejsinfektion (pyelonephritis og urosepsis er blevet indberettet efter markedsføringen)
Ikke almindelig	Nyresvigt (hovedsageligt i forbindelse med volumendepletering)
Det reproduktive system og mammae	
Meget almindelig	Vulvovaginal candidiasis*** ^g
Almindelig	Balanitis eller balanopostitis*** ^h
Undersøgelser	
Almindelig	Dyslipidæmi ⁱ , forhøjet hæmatokrit*** ^j
Ikke almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet*** ^k , forhøjet urat i blodet*** ^l , forhøjet kalium i blodet*** ^m , forhøjet fosfat i blodet ⁿ

-
- * Relateret til volumendepletering; se pkt. 4.4.
- ** Se pkt. 4.4.
- a Sikkerhedsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (herunder studier med patienter med moderat nedsat nyrefunktion, ældre patienter [i alderen ≥ 55 år til ≤ 80 år], patienter med øget risiko for kardiovaskulær sygdom) stemte generelt overens med de bivirkninger, der fremgår af tabellen.
- b Tørst omfatter termerne tørst, mundtørhed og polydipsi.
- c Udslæt omfatter termerne erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt og vesikuløst udslæt.
- d Baseret på erfaringer med canagliflozin efter markedsføringen.
- e Knoglefraktur rapporteredes hos henholdsvis 0,7 % og 0,6 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,3 % for placebo. Yderligere oplysninger fremgår af afsnittet om knoglefrakturer nedenfor.
- f Polyuri eller pollakisuri omfatter termerne polyuri, pollakisuri, imperiøs vandladningstrang, nykturi og øget urinproduktion.
- g Vulvovaginal candidiasis omfatter termerne vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampeinfektion, vulvovaginitis, vaginal infektion, vulvitis og genital svampeinfektion.
- h Balanitis eller balanopostitis omfatter termerne balanitis, balanopostitis, balanitis candida og genital svampeinfektion.
- i Middelstigningerne (%) fra *baseline* med henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg *versus* placebo var som følger: totalcholesterol 3,4 % og 5,2 % *versus* 0,9 %; HDL-cholesterol 9,4 % og 10,3 % *versus* 4,0 %; LDL-cholesterol 5,7 % og 9,3 % *versus* 1,3 %; non-HDL-cholesterol 2,2 % og 4,4 % *versus* 0,7 %; triglycerider 2,4 % og 0,0 % *versus* 7,6 %.
- j Middelændringer fra *baseline* i hæmatokrit var 2,4 % og 2,5 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,0 % for placebo.
- k Middelændringer (%) fra *baseline* i kreatinin var 2,8 % og 4,0 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % for placebo.
- l Middelændringer (%) fra *baseline* i blod-carbamid var henholdsvis 17,1 % og 18,0 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 2,7 % for placebo.
- m Middelændringer (%) fra *baseline* i serumkalium var henholdsvis 0,5 % og 1,0 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 0,6 % for placebo.
- n Middelændringer (%) fra *baseline* i serumphosphat var henholdsvis 3,6 % og 5,1 % for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med 1,5 % for placebo.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger relateret til volumendepletering

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

I det dedikerede kardiovaskulære studie, hvor patienterne generelt var ældre og havde en større forekomst af diabetes-komplikationer, var incidensen af bivirkninger relateret til volumendepletering 2,8 % for canagliflozin 100 mg en gang daglig, 4,6 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt og 1,9 % for placebo.

Til vurdering af risikofaktorerne for disse bivirkninger blev der gennemført en større poolede analyse (N=9.439) af patienter fra otte kontrollerede fase 3-studier, der omfattede begge doser af canagliflozin. I denne poolede analyse sås generelt en større incidens af disse bivirkninger hos patienter, der fik loop-diuretika, patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² ved *baseline* og patienter ≥ 75 år. Hos patienter, der fik loop-diuretika, var incidensen 3,2 % for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 8,8 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 4,7 % i kontrolgruppen. Hos patienter med eGFR 30 ml/min/1,73 m² til < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl 30 til < 60 ml/min ved *baseline* var incidensen 4,8 % for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 8,1 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 2,6 % i kontrolgruppen. Hos patienter ≥ 75 år var incidensen 4,9 % for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 8,7 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 2,6 % i kontrolgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I det dedikerede kardiovaskulære studie og den større poolede analyse var seponering på grund af bivirkninger relateret til volumendepletering og alvorlige bivirkninger relateret til volumendepletering ikke hyppigere ved behandling med canagliflozin.

Hypoglykæmi ved tillægsbehandling til insulin eller β -cellestimulerende midler

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

Genitale svampeinfektioner

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

Candida-forårsaget balanitis eller balanopostitis blev rapporteret hos 4,2 % og 3,7 % af de mandlige patienter, der blev behandlet med henholdsvis canagliflozin 100 mg en gang dagligt og canagliflozin 300 mg en gang dagligt sammenlignet med 0,6 % af de mænd, der fik placebo. Blandt de mandlige patienter, der fik canagliflozin, fik 0,9 % mere end én infektion. Samlet set seponerede 0,5 % af de mandlige patienter canagliflozin på grund af *Candida*-forårsaget balanitis eller balanopostitis. Der rapporteredes sjældne tilfælde af fimose, der somme tider endte med omskæring (se pkt. 4.4).

Urinvejsinfektioner

Indberetninger af urinvejsinfektioner forekom hyppigere i forbindelse med canagliflozin 100 mg og 300 mg en gang dagligt (henholdsvis 5,9 % og 4,3 %) sammenlignet med 4,0 % for placebo. De fleste infektioner var lette til moderate, og der sås ingen stigning i forekomsten af alvorlige bivirkninger. Personerne reagerede på standardbehandling under fortsat behandling med canagliflozin.

Knoglefraktur

I et kardiovaskulært studie med 4.327 patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller med høj risiko for dette, var incidensen af knoglefraktur 1,6, 1,6 hhv. 1,1 pr. 100 patientår ved eksponering for henholdsvis canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg og placebo, hvor den skæve fordeling af frakturer opstod i løbet af de første 26 ugers behandling. I andre studier af canagliflozin mod type 2-diabetes, hvor der indgik en generel diabetespopulation på ca. 5.800 patienter, sås der ingen forskel i risikoen for frakturer i forhold til kontrolgruppen. Efter 104 ugers behandling påvirkede canagliflozin ikke knoglemineraltætheden negativt.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

I en poollet analyse af otte placebokontrollerede og aktivt kontrollerede studier svarede sikkerhedsprofilen hos ældre patienter generelt til profilen hos yngre patienter. Patienter ≥ 75 år havde en højere frekvens af bivirkninger relateret til volumendepletering (såsom postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension) med en frekvens på 4,9 %, 8,7 % og 2,6 % for henholdsvis canagliflozin 100 mg en gang dagligt, canagliflozin 300 mg en gang dagligt og kontrolgruppen. Der blev observeret fald i eGFR (-3,6 %, henholdsvis -5,2 %) for canagliflozin 100 mg og 300 mg sammenlignet med kontrolgruppen (-3,0 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Metformin

Tabel 2 viser bivirkninger, som rapporteredes hos patienter, der fik metformin som monoterapi, og som ikke blev observeret hos patienter, der fik canagliflozin. Bivirkningerne er opstillet efter

systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder er baseret på oplysninger fra produktresuméet for metformin.

Tabel 2: Hyppigheden af metformins bivirkninger som angivet i kliniske studier og efter markedsføring af lægemidlet

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkning
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Meget sjældne	Laktatacidose, vitamin B ₁₂ -mangel ^a
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig	Smagsforstyrrelser
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Meget almindelige	Gastrointestinale symptomer ^b
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Meget sjældne	Erytem, pruritis, urticaria
<i>Lever og galdeveje</i>	
Meget sjældne	Unormale leverfunktionsprøver, hepatitis

^a Langtidsbehandling med metformin er blevet associeret med nedsat absorption af vitamin B₁₂, hvilket i meget sjældne tilfælde kan resultere i klinisk signifikant vitamin B₁₂-mangel (f.eks. megaloblastisk anæmi).

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Canagliflozin

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

Metformin

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Vokanamet er en kombination af to orale glucosesænkende lægemidler med forskellige og

komplementære virkningsmekanismer til at forbedre glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: canagliflozin, der hæmmer SGLT-2-transportproteinet, og metforminhydrochlorid, der hører til gruppen af biguanider.

CANAGLIFLOZIN

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

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

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

METFORMIN

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

Metformin virker ved hjælp af tre mekanismer:

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

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

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

Canagliflozins farmakodynamisk virkning

Efter orale enkeltdoser og gentagne doser af canagliflozin til patienter med type 2-diabetes observeredes dosisafhængige fald i RT_G og stigninger i UGE. Fra en startværdi af RT_G på ca. 13 mmol/l opstod der maksimal suppression af 24-timers middeltal for RT_G med dosen på 300 mg dagligt til ca. 4-5 mmol/l hos patienter med type 2-diabetes i fase 1-studier, hvilket tyder på, at risikoen for behandlingsinduceret hypoglykæmi er lav. På tværs af fase 1-studierne medførte faldene i RT_G øget UGE på fra 77 til 119 g/dag hos forsøgspersoner med type 2-diabetes, der blev behandlet med enten 100 mg eller 300 mg canagliflozin en gang dagligt. De observerede UGE-værdier kan omsættes til et fald på 308-476 kcal/dag. Faldene i RT_G og stigningerne i UGE blev opretholdt over en

behandlingsperiode på 26 uger hos patienter med type 2-diabetes. Der opstod moderate stigninger (generelt < 400-500 ml) i det daglige urinvolumen, som blev dæmpet efter behandling i flere dage. Der sås forbigående stigning i udskillelse af urinsyre pga. canagliflozin (stigning på 19 % i forhold til *baseline* på dag 1, hvorefter stigningen blev dæmpet til 6 % på dag 2 og 1 % på dag 13). Dette blev ledsaget af en vedvarende reduktion i serum-urinsyre på ca. 20 %.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

CANAGLIFLOZIN

I alt 10.285 patienter med type 2-diabetes deltog i ni dobbeltblinde, kontrollerede kliniske studier af sikkerhed og virkning til evaluering af canagliflozins virkning på glykæmisk kontrol. De omfattede 5.151 patienter med type 2-diabetes, som fik canagliflozin i kombination med metformin. Racemæssigt fordelte de sig med 72 % hvide, 16 % asiater, 4 % sorte og 8 % andre grupper. 16 % af patienterne var af latinamerikansk afstamning. Ca. 58 % af patienterne var af hankøn. Patienternes samlede gennemsnitsalder var 59,6 år (interval 21-96 år), med 3.082 patienter ≥ 65 år og 510 patienter ≥ 75 år. 58 % af patienterne havde et body mass index (BMI) på ≥ 30 kg/m².

Placebokontrollerede studier

Canagliflozin blev studeret som dualbehandling med metformin, dualbehandling med et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og et sulfonylurinstof, trippelbehandling med metformin og pioglitazon, som tillægsbehandling til insulin og som monoterapi (tabel 3). Generelt opnåede canagliflozin klinisk og statistisk signifikante ($p < 0,001$) resultater i forhold til placebo, hvad angår glykæmisk kontrol inklusive glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}), procentdelen af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %, ændringer fra *baseline* i fastende plasmagluucose (FPG) samt postprandial glucose (PPG) efter 2 timer. Endvidere blev der observeret fald i legemsvægt og i systolisk blodtryk i forhold til placebo.

Tabel 3: Effekteresultater i placebokontrollerede kliniske studier^a

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

	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	sulfonylurinstof (N=156)
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,13	8,13	8,12
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-0,85	-1,06	-0,13
Forskel ift. placebo (justeret middelhændring) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	Ikke relevant ^c
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	93,5	93,5	90,8
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-2,1	-2,6	-0,7
Forskel ift. placebo (justeret middelhændring) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	Ikke relevant ^c
Tillægsbehandling med insulin^d (18 uger)			
	Canagliflozin + insulin		Placebo + insulin (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i> (middelværdi)	8,33	8,27	8,20
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-0,63	-0,72	0,01
Forskel ift. placebo (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	Ikke relevant ^c
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	96,9	96,7	97,7
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelhændring)	-1,8	-2,3	0,1
Forskel ift. placebo (justeret middelhændring) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	Ikke relevant ^c

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet før glykæmisk nødmedicin.

^b p<0,001 sammenlignet med placebo.

^c Ikke relevant.

^d Canagliflozin som tillægsbehandling til insulin (med eller uden andre glucosesænkende lægemidler).

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

I et dedikeret studie blev det påvist, at samtidig administration af canagliflozin 50 mg og 150 mg to gange dagligt som dualbehandling med metformin gav klinisk og statistisk signifikante resultater i forhold til placebo hvad angår glykæmisk kontrol, herunder HbA_{1c}, procentdelen af patienter, der opnåede HbA_{1c} < 7 %, ændringer fra *baseline* FPG og reduktioner i legemsvægt som angivet i tabel 4.

Tabel 4: Effektresultater fra placebokontrolleret klinisk studie af canagliflozin som to daglige doser^a

	Canagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg to gange dagligt (N=93)	150 mg to gange dagligt (N=93)	
HbA_{1c} (%)			

<i>Baseline</i> (middelværdi)	7,63	7,53	7,66
Ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-0,45	-0,61	-0,01
Forskel ift. placebo (justeret middelværdi) (95 % CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	Ikke relevant ^c
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Legemsvægt			
<i>Baseline</i> (middelværdi) i kg	90,59	90,44	90,37
Procentvis ændring fra <i>baseline</i> (justeret middelværdi)	-2,8	-3,2	-0,6
Forskel ift. placebo (justeret middelværdi) (95 % CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	Ikke relevant ^c

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet.

^b p<0,001 sammenlignet med placebo.

^c Ikke relevant.

^d p=0,013 sammenlignet med placebo.

Aktivt kontrollerede studier

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

Tabel 5: Effekterestater fra aktivt kontrollerede kliniske studier^a

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

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

^a *Intent-to-treat*-population under anvendelse af den sidste observation i studiet før glykæmisk nødmedicin.

^b p<0,05.

^c Ikke relevant.

^d p<0,001.

Særlige populationer

I to studier, der blev udført med særlige populationer (ældre patienter og patienter med kardiovaskulær sygdom eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom), blev patienternes igangværende stabile diabetesbehandling (diæt, monoterapi eller kombinationsbehandling) suppleret med canagliflozin.

Ældre patienter

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

Fastende plasmagluucose

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

Postprandial glucose

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

Legemsvægt

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

sammenlignet med kombinationen af glimepirid og metformin (1,0 %) og -2,5 % for canagliflozin 300 mg en gang dagligt i kombination med metformin og et sulfonylurinstof sammenlignet med sitagliptin i kombination med metformin og et sulfonylurinstof (0,3 %).

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

Kardiovaskulær sikkerhed

Der udførtes en præspecificeret interim metaanalyse af evaluerede større kardiovaskulære hændelser i kliniske fase 2- og 3-studier med 9.632 patienter med type 2-diabetes, herunder 4.327 patienter (44,9 %) med kardiovaskulær sygdom eller i højrisikogruppe for kardiovaskulær sygdom, som deltager i et igangværende kardiovaskulært studie. *Hazard ratio* for det sammensatte primære endepunkt (tid til en af følgende hændelser: kardiovaskulær død, ikke-dødelig apopleksi, ikke-dødelig myokardieinfarkt og ustabil angina pectoris, der kræver hospitalsindlæggelse) for canagliflozin (med pooling af begge doser) *versus* kombinerede aktive komparatorer og placebo var 0,91 (95 % CI: 0,68; 1,22). Der var således ikke dokumentation for en øget kardiovaskulær risiko med canagliflozin i forhold til komparatorerne. Der sås omtrent samme *hazard ratio* for canagliflozin 100 mg og 300 mg en gang dagligt.

Blodtryk

I en analyse af fire 26-ugers placebokontrollerede studier (N=2.313) resulterede behandling med canagliflozin 100 mg og 300 mg en gang dagligt i gennemsnitlige reduktioner i systolisk blodtryk på henholdsvis -3,9 mmHg og -5,3 mmHg sammenlignet med placebo (-0,1 mmHg) og en mindre virkning på diastolisk blodtryk med gennemsnitlige ændringer for canagliflozin 100 mg en gang dagligt og 300 mg en gang dagligt på henholdsvis -2,1 mmHg og -2,5 mmHg sammenlignet med placebo (-0,3 mmHg). Der sås ingen ændring af betyding i hjertefrekvens.

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

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

METFORMIN

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

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

VOKANAMET

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

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

CANAGLIFLOZIN

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

Absorption

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

Fordeling

Canagliflozins gennemsnitlige fordelingsvolumen (V_d) ved *steady state* efter en enkelt intravenøs infusion til raske forsøgspersoner var 119 liter, hvilket tyder på omfattende fordeling i væv. Canagliflozin bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner (99 %), primært til albumin. Proteinbindingen er uafhængig af canagliflozins plasmakoncentration. Plasmaproteinbindingen ændres ikke i væsentlig grad hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation

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

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

Elimination

Efter administration af en enkelt oral dosis [^{14}C -mærket] canagliflozin til raske forsøgspersoner blev

41,5 %, 7,0 %, og 3,2 % af den administrerede radioaktive dosis genfundet i fæces som henholdsvis canagliflozin, en hydroxyleret metabolit og en *O*-glukuronidmetabolit. Der sås kun ubetydelig enterohepatisk cirkulation af canagliflozin.

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

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

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Et åbent enkelt-dosisstudie evaluerede de farmakokinetiske egenskaber af canagliflozin 200 mg hos forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (klassificeret ved hjælp af CrCl ud fra Cockcroft-Gaults formel) sammenlignet med raske forsøgspersoner. Studiet omfattede 8 personer med normal nyrefunktion ($\text{CrCl} \geq 80$ ml/min), 8 personer med let nedsat nyrefunktion (CrCl 50 til < 80 ml/min), 8 personer med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30 til < 50 ml/min) og 8 personer med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) samt 8 personer med nyresygdom i terminalstadiet, som var i hæmodialyse.

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

Canagliflozin blev kun fjernet i ubetydelig grad ved hæmodialyse.

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Disse forskelle vurderes ikke at have klinisk relevans.

Ældre (≥ 65 år)

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

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier til at afdække canagliflozins farmakokinetik hos pædiatriske patienter.

Andre særlige populationer

Farmakogenetik

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

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

METFORMIN

Absorption

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

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

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

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Pædiatrisk population

Enkelt-dosisstudie: Efter enkelt-doser på 500 mg metforminhydrochlorid udviste pædiatriske patienter en farmakokinetisk profil svarende til profilen hos raske voksne.

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Canagliflozin

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

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

I et embryo-føtal udviklingsstudie hos rotter sås forsinket ossifikation af metatarsalknogler ved

systemisk eksponering for doser, der var henholdsvis 73 gange og 19 gange større end den kliniske eksponering ved doser på 100 mg og 300 mg. Det vides ikke, om forsinkelser i ossifikation kan tilskrives canagliflozins observerede virkninger på calciumhomeostasen hos voksne rotter.

I et præ- og postnalt udviklingsstudie medførte canagliflozin administreret til hunrotter fra 6. drægtighedsdag til dag 20 under diegivningen nedsat legemsvægt hos afkom af begge køn ved doser på > 30 mg/kg/dag, der var toksiske for moderdyret (eksponering for $\geq 5,9$ gange human eksponering for canagliflozin ved MRHD). Maternel toksicitet var begrænset til nedsat øgning af legemsvægten.

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

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

Metformin

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

Miljørisikovurdering

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

Canagliflozin/metformin

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

150 mg/1000 mg
Macrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talcum
Titandioxid (E171)
Jernoxid rød (E172)
Jernoxid sort (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Pakningsstørrelser:

1 x 20 filmovertrukne tabletter
1 x 60 filmovertrukne tabletter
180 (3 x 60) filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. april 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter. Del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BEHOLDERENS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ETIKET (multipakning)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 180 (3 pakninger a 60) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

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

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

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

canagliflozin/metforminhydrochlorid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

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

Hvad er type 2-diabetes?

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

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

Tag ikke Vokanamet

- hvis du er allergisk over for canagliflozin, metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Vokanamet (angivet i punkt 6)
- hvis du har nyre- eller leverproblemer
- hvis du har en alvorlig infektion
- hvis du har mistet meget vand fra kroppen (er dehydreret), f.eks. på grund af langvarig eller alvorlig diaré, eller hvis du har kastet op flere gange i træk
- hvis du har et insulintilfælde med diabetisk prækoma
- hvis du har diabetisk ketoacidose (en følgesygdom til diabetes med højt blodsukker, hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning)
- hvis du for nylig har haft et hjerteanfald eller har alvorlige kredsløbsproblemer, for eksempel 'shock', eller vejrtrækningsbesvær
- hvis dit alkoholforbrug er for højt (enten i det daglige eller i perioder)
- hvis du har eller for nyligt har haft hjertesvigt

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager dette lægemiddel og under behandlingen:

- for at få at vide, hvad du kan gøre for at forebygge dehydrering
- hvis du har type 1-diabetes (hvor kroppen slet ikke producerer insulin). Vokanamet må ikke anvendes til at behandle denne sygdom
- hvis du taber dig meget hurtigt, får kvalme eller kaster op, får mavesmerter, er voldsomt tørstig, trækker vejret hurtigt og dybt, er forvirret, er usædvanligt søvnig eller træt, dine ånde lugter sødligt, du har en sødlig eller metallisk smag i munden eller din urin eller sved lugter anderledes. I disse tilfælde skal du straks søge læge. Symptomerne kan være tegn på "diabetisk ketoacidose", som er en komplikation, du kan få ved sukkersyge på grund af de forhøjede niveauer af "ketonstoffer" i urinen eller blodet. Dette kan påvises i laboratorieanalyser. Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan øges, hvis du faster i længere tid, har et stort alkoholforbrug, er dehydreret, pludseligt nedsætter insulinindholdet eller får et større insulinbehov på grund af en større operation eller alvorlig sygdom
- hvis du nogensinde har haft en alvorlig hjertesygdom eller et slagtilfælde
- hvis du får medicin til at sænke blodtrykket (antihypertensiva), eller hvis du nogensinde har haft lavt blodtryk (hypotension). Du kan finde yderligere oplysninger nedenfor under "Brug af anden medicin sammen med Vokanamet"

Nyrefunktionen

Du vil få undersøgt din nyrefunktion ved hjælp af en blodprøve, før du begynder at tage Vokanamet og under behandlingen.

Vær opmærksom på bivirkninger

Laktatacidose er en kritisk tilstand, der skal behandles på hospitalet. Hvis du oplever nogle af tegnene på laktatacidose, der omfatter kvalme og opkastning, mavesmerter, alvorlig svaghedsfølelse, muskelkramper, uventet vægttab, hurtig vejrtrækning eller kuldefornemmelse eller ubehag, **skal du straks stoppe med at tage Vokanamet og kontakte en læge eller tage direkte hen på nærmeste hospital.** Se punkt 4.

Operationer og røntgenundersøgelser

Fortæl lægen, at du tager Vokanamet, hvis du skal:

- opereres under fuld, spinal eller epidural bedøvelse. Du bliver måske nødt til at stoppe med at tage Vokanamet i nogle dage før og efter operationen
- røntgenfotoграфeres og have indsprøjtet et kontrastmiddel. Du er nødt til at stoppe med Vokanamet før eller på tidspunktet for røntgenundersøgelsen og i mindst 2 dage derefter. Før du begynder at tage Vokanamet igen, skal du have kontrolleret din nyrefunktion

Din læge vil tage stilling til, om du har behov for anden behandling til at kontrollere blodsukkeret,

mens du holder pause med Vokanamet. Det er vigtigt, at du følger lægens anvisninger nøje.

Glucose i urinen

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

Børn og unge

Børn og unge under 18 år må normalt ikke få Vokanamet.

Brug af anden medicin sammen med Vokanamet

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det skyldes, at Vokanamet kan påvirke behandlingen med anden medicin, og anden medicin kan påvirke behandlingen med Vokanamet.

Det er særlig vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- insulin eller et sulfonylurinstof (f.eks. glimepirid eller glipizid) mod diabetes – i så fald vil lægen måske nedsætte din dosis for at undgå, at dit blodsukker bliver alt for lavt (hypoglykæmi)
- lægemidler til at sænke blodtrykket (antihypertensiva), herunder vanddrivende midler (diuretika), da Vokanamet også sænker blodtrykket, da det fjerner for meget væske i kroppen. Se listen over mulige tegn på for stort væsketab fra kroppen i punkt 4 under "Dehydrering"
- perikon (naturlægemiddel mod depression)
- carbamazepin, phenytoin eller phenobarbital (midler til kontrol af epilepsi)
- efavirenz eller ritonavir (midler til at behandle hiv-infektion)
- rifampicin (antibiotikum til at behandle tuberkulose)
- colestyramin (middel til at nedsætte blodets indhold af kolesterol). Se punkt 3 under "Sådan skal du tage Vokanamet"
- digoxin eller digitoxin (midler mod visse hjerteproblemer). Du skal måske have målt blodets indhold af digoxin eller digitoxin, hvis du tager disse midler sammen med Vokanamet
- dabigatran (blodfortyndende middel, der nedsætter risikoen for blodpropper)
- medicin, der indeholder alkohol. Se afsnittet "Vokanamet og alkohol"
- jodholdige kontrastmidler (medicin til brug i forbindelse med røntgenundersøgelser). Se afsnittet "Operationer og røntgen"
- cimetidin (medicin mod mavebesvær)
- kortikosteroider (bruges ved en lang række tilstande som f.eks. svære betændelseslignende tilstande i huden eller astma), der indtages gennem munden, gives som injektion eller inhaleres
- beta-2-agonister (såsom salbutamol eller terbutalin) mod astma

Brug af Vokanamet sammen med alkohol

Undgå at indtage store mængder alkohol eller medicin, der indeholder alkohol, mens du får dette lægemiddel. Det skyldes, at du har en øget risiko for at ophobe mælkesyre i blodet (laktatacidose), hvis du får for meget alkohol. Risikoen øges, hvis du er fastende, fejlernæret eller har leverproblemer. Se afsnittet "Vær opmærksom på bivirkninger" og punkt 4.

Graviditet og amning

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

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

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

3. Sådan skal du tage Vokanamet

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

Så meget skal du tage

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

Sådan skal du tage medicinen

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

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

Kost og motion

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

Hvis du har taget for mange Vokanamet

Kontakt straks lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere af dette lægemiddel, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet.

Hvis du har glemt at tage Vokanamet

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

Hvis du holder op med at tage Vokanamet

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

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold straks op med at tage Vokanamet og kontakt straks lægen eller nærmeste skadestue, hvis du får en af følgende alvorlige bivirkninger:

Laktatacidose (meget sjælden - kan berøre op til 1 ud af 10.000 personer)

- for meget mælkesyre i blodet. Forekommer hyppigere hos folk med nyreproblemer. Laktatacidose kan også skyldes indtagelse af store mængder alkohol eller langvarig faste. Mulige tegn på laktatacidose:
 - kvalme eller opkastning
 - mavesmerter
 - alvorlig svaghedsfølelse
 - muskelkramper
 - uventet vægttab
 - hurtig vejrtrækning
 - kuldefornemmelse eller ubehag

Hold op med at tage Vokanamet og kontakt lægen snarest muligt, hvis du får en af følgende alvorlige bivirkninger:

Dehydrering (ikke almindelig - kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

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

Søg læge med det samme, hvis du får en af følgende bivirkninger:

Diabetisk ketoacidose (sjælden - kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer)

Symptomerne på diabetisk ketoacidose (se også afsnit 2, Advarsler og forholdsregler) er:

- forhøjet niveau af "ketonstoffer" i urinen eller blodet
- hurtigt vægttab
- kvalme eller opkastning
- mavesmerter
- voldsom tørst
- hurtig og dyb vejrtrækning
- forvirring
- usædvanlig søvnighed eller træthed
- dine ånde lugter sødligt, du har en sødlig eller metallisk smag i munden eller din urin eller sved lugter anderledes

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

Tal med lægen snarest muligt, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Hypoglykæmi (meget almindelig - kan berøre flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt blodsukker – hvis du tager dette lægemiddel sammen med insulin eller et sulfonylurinstof (såsom glimepirid eller glipizid). Mulige tegn på lavt blodsukker:
 - uskarpt syn
 - snurren i læberne
 - skælven, svedudbrud, bleghed
 - humørforandring, ængstelse eller forvirring

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

Andre bivirkninger, der er set ved behandling med canagliflozin alene:

Meget almindelige (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer)

- svampeinfektion i skeden.

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

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

Ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

- udslæt eller hudrødme, som kan være ledsaget af kløe og omfatte hævede områder i huden, udsivende væske eller blærer
- nældefeber
- blodprøver kan vise forandringer i nyrefunktionen (forhøjet kreatinin eller urinstof) eller forhøjet kalium
- blodprøver kan vise forhøjet indhold af fosfat i blodet
- knoglebrud
- nyresvigt (hovedsageligt som en konsekvens af et forhøjet væsketab fra kroppen)

Ikke kendte

- alvorlig allergisk reaktion (kan omfatte hævelser af ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, som kan gøre det vanskeligt at trække vejret eller synke)

Bivirkninger, der er set ved behandling med metformin alene, og som ikke er beskrevet for canagliflozin:

- meget almindelig: kvalme, opkastning, diaré, mavepine og appetitmangel
- almindelig: en metallisk smag (smagsforstyrrelse)
- meget sjældne: nedsat indhold af B₁₂-vitamin (kan give anæmi – lavt antal røde blodlegemer), unormale prøver for leverfunktion, leverbetændelse (hepatitis) og kløe

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

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

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide

medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vokanamet indeholder:

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

Udseende og pakningsstørrelser

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale

repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1.000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

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