

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vokanamet 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vokanamet är avsett för vuxna i åldern 18 år och äldre med diabetes mellitus typ 2 som tillägg till kost och motion för att förbättra den glykemiska kontrollen:

- hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade på sin maximalt tolererade dos av metformin ensamt
- hos patienter som står på sin maximalt tolererade dos av metformin tillsammans med andra glukossänkande läkemedel, inklusive insulin, när dessa inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data på olika tilläggsbehandlingar)
- hos patienter som redan behandlas med en kombination av kanagliflozin och metformin som separata tabletter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

Till patienter som byter från separata tabletter med kanagliflozin och metformin

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

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

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

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

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

Speciella populationer

Äldre (≥ 65 år)

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² till < 90 ml/min/1,73 m² eller kreatininclearance (CrCl) 60 ml/min till < 90 ml/min behövs ingen dosjustering.

Vokanamet ska inte användas hos patienter med måttlig eller allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min) på grund av den aktiva substansen metformin (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

För oral användning

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1;
- Diabetisk ketoacidosis, diabetisk pre-koma;
- Måttligt och allvarligt nedsatt njurfunktion (patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min), (se avsnitt 4.2 och 4.4);
- Akuta tillstånd som kan förändra njurfunktionen såsom: dehydrering, allvarlig infektion, chock (se avsnitt 4.4);
- Akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka hypoxi såsom: hjärtsvikt eller respiratorisk svikt, tidigare hjärtinfarkt, chock;
- Nedsatt leverfunktion, akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.2 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Laktatacidosis

Laktatacidosis är sällsynt men allvarlig (hög dödlighet i frånvaro av omedelbar behandling) metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av ackumulering av metformin. Rapporterade fall av laktatacidosis hos patienter som behandlats med metformin har huvudsakligen inträffat hos diabetiker med betydande njursvikt. Incidensen laktatacidosis kan och bör minskas genom att utvärdera även andra åtföljande riskfaktorer som t.ex. otillräckligt kontrollerad diabetes, ketos, utdragen fasta, överdrivet alkoholinlag, nedsatt leverfunktion och andra tillstånd som förknippas med hypoxi.

Diagnos

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

Detta kan följas av acidotisk dyspné, buksmärta, hypotermi och koma. Diagnostiska laboratorieresultat är lågt pH i blodet, plasmalaktatnivåer över 5 mmol/l och ett ökat anjongap och förhållande av laktat/pyruvat. Om metabolisk acidosis misstänks ska behandlingen med läkemedlet avbrytas och patienten bör omedelbart läggas in på sjukhus (se avsnitt 4.9).

Läkare bör göra patienterna uppmärksamma på risken och symtomen på laktatacidosis.

Njurfunktion

Eftersom metformin utsöndras via njurarna och ackumulering av metformin kan utlösa laktatacidosis, bör eGFR eller kreatininclearance bestämmas innan behandlingen påbörjas och regelbundet därefter:

- minst årligen hos patienter med normal njurfunktion
- minst två till fyra gånger per år hos patienter med eGFR (kreatininclearance) vid den nedre gränsen för normalvärdet och hos äldre patienter.

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

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt. Detta kan inducera ackumulering av metformin vilket kan öka risken för laktatacidos. Därför måste Vokanamet sättas ut före eller vid tidpunkten för undersökningen, och inte sättas in förrän 48 timmar efter och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.5).

Kirurgi

Eftersom Vokanamet innehåller metformin ska behandlingen avbrytas 48 timmar före elektiv kirurgi med allmän-, spinal- eller peridural anestesi. Behandling kan återupptas tidigast 48 timmar efter kirurgi eller efter intag av oral nutrition, och endast om normal njurfunktion har fastställts.

Användning till patienter med risk för biverkningar relaterade till volymförlust

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

Försiktighet bör iaktas hos patienter där en kanagliflozininducerad minskning av blodtrycket kan utgöra en risk, t.ex. patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, patienter med blodtryckssänkande terapi eller hypotoni i anamnesen, patienter på diuretika eller äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

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

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

Diabetesketoacidosis

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

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

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

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

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

Patienter med ökad risk för DKA omfattar patienter med en låg betacellfunktionsreserv (t.ex. patienter med typ 2 diabetes med lågt C-peptidvärde eller LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) eller patienter med tidigare pankreatit), patienter med tillstånd som kan leda till hämmat födointag eller allvarlig vätskebrist, patienter vars insulindoser är reducerade och patienter med ökat insulinbehov p.g.a. akut sjukdom, kirurgi eller alkoholmissbruk. SGLT2-hämmare ska användas med försiktighet till patienter med dessa tillstånd. Patienter som drabbats av DKA vid behandling med SGLT2-hämmare rekommenderas inte att återuppta behandlingen om inte en annan tydlig utlösande faktor har identifierats och åtgärdats.

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

Förhöjd hematokrit

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

Äldre (> 65 år)

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

Genitala svampinfektioner

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

Hjärtsvikt

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

Laboratorieundersökningar av urin

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier med Vokanamet har inte utförts men sådana studier har emellertid utförts med de enskilda substanserna (kanagliflozin och metformin). Samtidig administrering med kanagliflozin (300 mg en gång dagligen) och metformin (2 000 mg en gång dagligen) hade ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiken hos vare sig kanagliflozin eller metformin.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

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

Kanagliflozin rekommenderas inte för patienter som får loopdiuretika.

Insulin och insulinsekretagoger

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

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på kanagliflozin

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

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

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

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

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

Effekt av kanagliflozin på andra läkemedel

Digoxin

Kombinationen av kanagliflozin 300 mg en gång dagligen i 7 dagar med en singeldos digoxin 0,5 mg följt av 0,25 mg dagligen i 6 dagar resulterade i 20 % ökning av AUC och 36 % ökning av C_{max} för

digoxin, förmodligen på grund av en hämning av P-gp. Kanagliflozin har setts hämma P-gp *in vitro*. Patienter som tar digoxin eller andra hjärtglykosider (t.ex. digitoxin) bör övervakas på lämpligt sätt.

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

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

Interferens läkemedel/laboratorietest 1,5-AG-assay

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

METFORMIN

Kombinationer som inte rekommenderas

Alkohol

Det finns en ökad risk för laktatacidos vid akut alkoholförgiftning (särskilt vid fasta, malnutrition eller nedsatt leverfunktion) på grund av den aktiva substansen metformin i Vokanamet (se avsnitt 4.4). Konsumtion av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol bör undvikas.

Joderat kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt som resulterar i ackumulering av metformin och en risk för laktatacidos. Vokanamet ska därför sättas ut före eller vid en sådan undersökning, och inte sättas in förrän efter 48 timmar, och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.4).

Katjoniska läkemedel

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

Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

Glukokortikoider (givet som systemisk och lokal behandling), beta-2-agonister och diuretika har i sig själva en hyperglykemisk verkan. Patienten bör informeras och striktare blodglukosövervakning

utföras, särskilt i början av behandlingen med sådana läkemedel. Vid behov justeras dosen av glukossänkande läkemedel vid behandling med det andra läkemedlet, och vid dess avbrytande.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

KANAGLIFLOZIN

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos kanagliflozin utvärderades hos 10 285 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 5 151 patienter behandlade med kanagliflozin i kombination med metformin. Dessutom genomfördes en 18 veckors dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie med dosering två gånger dagligen (kanagliflozin 50 mg eller 150 mg som tilläggsbehandling till metformin 500 mg) med 279 patienter, där 186 patienter behandlades med kanagliflozin som tilläggsbehandling till metformin.

Den primära utvärderingen av säkerhet och tolerabilitet genomfördes i en poolad analys (n = 2 313) av fyra 26-veckors placebokontrollerade kliniska studier (monoterapi och tilläggsbehandling tillsammans med metformin, metformin och en sulfonureid, och metformin och pioglitazon). De vanligaste

rapporterade biverkningarna under behandlingen var hypoglykemi i kombination med insulin eller sulfonureid, vulvovaginal candidiasis, urinvägsinfektion och polyuri eller pollakisuri (dvs. täta urineringar). Biverkningar som ledde till utsättning bland $\geq 0,5$ % av alla kanagliflozinbehandlade patienter i dessa studier var vulvovaginal candidiasis (0,7 % av de kvinnliga patienterna) och balanit eller balanopostit (0,5 % av de manliga patienterna). Ytterligare säkerhetsanalyser (inklusive långtidsdata) av data från hela programmet med kanagliflozin (studier med placebo och aktiv kontroll) genomfördes för att bedöma de rapporterade biverkningarna i syfte att identifiera biverkningar (se Tabell 1) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Tabell över biverkningar

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

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

Organsystemklass Frekvens	Biverkning
<i>Metabolism och nutrition</i>	
mycket vanliga	hypoglykemi vid kombination med insulin eller sulfonureid
mindre vanliga	dehydrering*
sällsynta	diabetesketoacidosis**
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
mindre vanliga	postural yrsel*, synkope*
<i>Blodkärl</i>	
mindre vanliga	hypotension*, ortostatisk hypotension*
<i>Magtarmkanalen</i>	
vanliga	förstoppning, törst ^b , illamående
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
mindre vanliga	hudutslag ^c , urtikaria
ingen känd frekvens	angioödem ^d
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
mindre vanliga	benfraktur ^e
<i>Njurar och urinvägar</i>	
vanliga	polyuri eller pollakisuri ^f , urinvägsinfektion (pyelonefrit och urosepsis har rapporterats efter godkännande för försäljning)
mindre vanliga	njursvikt (i huvudsak i samband med vätskeförlust)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
mycket vanliga	vulvovaginal candidiasis*** ^g
Vanliga	balanit eller balanopostit*** ^h
<i>Undersökningar</i>	
vanliga	dyslipidemi ⁱ , ökad hematokrit*** ^j

mindre vanliga

ökat blodkreatinin^{**·k}, ökad blodurea^{**·l}, ökat blodkalium^{**·m}, ökat blodfosfatⁿ

* Relaterade till volymförlust; se avsnitt 4.4.

** Se avsnitt 4.4.

- ^a Säkerhetsprofilerna från de enskilda pivotala studierna (inklusive studier på patienter med måttligt nedsatt njurfunktion, äldre patienter [≥ 55 år till ≤ 80 år], patienter med förhöjd kardiovaskulär risk) överensstämde generellt med de biverkningar som anges i denna tabell.
- ^b Törst inbegriper termerna törst, muntorrhet och polydipsi.
- ^c Utslag inbegriper termerna erytematösa utslag, generaliserade utslag, makulära utslag, makulopapulära utslag, papulära utslag, kliande utslag, pustulösa utslag och vesikulära utslag.
- ^d Baserat på erfarenhet av kanagliflozin efter godkännande för försäljning.
- ^e Benfraktur rapporterades hos 0,7 % och 0,6 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 0,3 % för placebo. Ytterligare information finns i avsnittet om benfraktur nedan.
- ^f Polyuri eller pollakisuri inbegriper termerna polyuri, pollakisuri, urinträngningar, nokturi och ökad urinproduktion.
- ^g Vulvovaginal candidiasis inbegriper termerna vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal svampinfektion, vulvovaginit, vaginal infektion, vulvit och genital svampinfektion.
- ^h Balanit eller balanopostit inbegriper termerna balanit, balanopostit, candidabalanit och genital svampinfektion.
- ⁱ Genomsnittliga procentuella ökningarna från baseline för kanagliflozin 100 mg och 300 mg jämfört med placebo var för total kolesterol 3,4 % respektive 5,2 % mot 0,9 %, HDL-kolesterol 9,4 % respektive 10,3 % mot 4,0 %, LDL-kolesterol 5,7 % respektive 9,3 % jämfört med 1,3 %, icke-HDL-kolesterol 2,2 % respektive 4,4 % mot 0,7 %, triglycerider 2,4 % respektive 0,0 % mot 7,6 %.
- ^j Genomsnittliga förändringar från baseline av hematokrit var 2,4 % och 2,5 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 0,0 % för placebo.
- ^k Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av kreatinin var 2,8 % och 4,0 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 1,5 % för placebo.
- ^l Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av blodureakväve var 17,1 % och 18,0 % för kanagliflozin 100 mg respektive 300 mg, jämfört med 2,7 % för placebo.
- ^m Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av blodkalium var 0,5 % och 1,0 % för kanagliflozin 100 mg och 300 mg, jämfört med 0,6 % för placebo.
- ⁿ Genomsnittliga procentuella förändringar från baseline av serumfosfat var 3,6 % och 5,1 % för kanagliflozin 100 mg och 300 mg, jämfört med 1,5 % för placebo.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar relaterade till volymförlust

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

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

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

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

Hypoglykemi vid tilläggsbehandling tillsammans med insulin eller insulinsekretagoger

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

Genitala svampinfektioner

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

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

Urinvägsinfektioner

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

Benfraktur

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

Speciella patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

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

Metformin

Tabell 2 presenterar biverkningar per organsystemklass och frekvenskategori, vilka rapporterats hos patienter som fick metformin som monoterapi och som inte observerades hos patienter som fick kanagliflozin. Frekvenskategorierna baseras på tillgänglig information från produktresumén för metformin.

Tabell 2: Frekvens av biverkningar för metformin identifierade i kliniska studier och efter marknadsintroduktion

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

^a Långtidsbehandling med metformin har förknippats med minskad vitamin B₁₂-absorption som i mycket sällsynta fall kan leda till kliniskt signifikant vitamin B₁₂-brist (t.ex. megaloblastisk anemi).

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Kanagliflozin

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

Metformin

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

KANAGLIFLOZIN

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

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

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

METFORMIN

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

Metformin kan verka via tre mekanismer:

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

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

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

Farmakodynamisk effekt hos kanagliflozin

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

KANAGLIFLOZIN

Totalt 10 285 patienter med typ 2-diabetes deltog i nio dubbelblinda, kontrollerade studier av klinisk effekt och säkerhet som utfördes för att utvärdera effekterna av kanagliflozin på den glykemiska kontrollen, inklusive 5 151 patienter behandlade med kanagliflozin i kombination med metformin. Rasfördelningen var 72 % vita, 16 % asiater, 4 % svarta och 8 % andra grupper. 16 % av patienterna var latinamerikaner. Cirka 58 % av patienterna var män. Patienterna hade en övergripande medelålder på 59,6 år (intervall 21 år till 96 år), med 3 082 patienter ≥ 65 år och 510 patienter ≥ 75 år. 58 % av patienterna hade ett kroppsmasseindex (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebokontrollerade studier

Kanagliflozin studerades dubbelterapi tillsammans med metformin, dubbelterapi tillsammans med sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och en sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och pioglitazon, som tilläggsbehandling tillsammans med insulin, och som monoterapi (tabell 3). Kanagliflozin gav i allmänhet kliniskt och statistiskt signifikanta resultat ($p < 0,001$) jämfört med placebo med avseende på glykemisk kontroll, inklusive glykerat hemoglobin (HbA_{1c}), andelen patienter som uppnådde $HbA_{1c} < 7\%$, förändring från baseline av fasteplasmaglukos (FPG) och 2-timmars postprandiellt glukos (PPG). Dessutom observerades minskningar av kroppsvikt och systoliskt blodtryck jämfört med placebo.

Tabell 3: Effekter från placebokontrollerade kliniska studier^a

Dubbelterapi tillsammans med metformin (26 veckor)			
	kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	7,94	7,95	7,96
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,79	-0,94	-0,17
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	88,7	85,4	86,7
Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)	-3,7	-4,2	-1,2
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trippelterapi tillsammans med metformin och sulfonureid (26 veckor)			
	kanagliflozin + metformin och sulfonureid		Placebo + metformin och sulfonureid (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,13	8,13	8,12
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,85	-1,06	-0,13
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	93,5	93,5	90,8
Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)	-2,1	-2,6	-0,7
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Tilläggsbehandling tillsammans med insulin^d (18 veckor)			
	kanagliflozin + insulin		Placebo + insulin (n = 565)
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,33	8,27	8,20
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,63	-0,72	0,01
Skillnad mot placebo (justerat genomsnitt) (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	96,9	96,7	97,7
Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)	-1,8	-2,3	0,1
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

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

^b p < 0,001 jämfört med placebo.

^c Icke relevant.

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

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

En riktad studie visade att samtidig administrering av kanagliflozin 50 mg och 150 mg doserat två gånger dagligen som dubbelterapi tillsammans med metformin gav ett kliniskt och statistiskt signifikant resultat i förhållande till placebo i glykemisk kontroll, inklusive HbA_{1c}, andelen patienter som uppnådde HbA_{1c} < 7 %, förändring från baseline-FPG och i minskad kroppsvikt enligt tabell 4.

Tabell 4: Effektsresultat från placebokontrollerad klinisk studie av kanagliflozin givet två gånger dagligen^a

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

^a Intent-to-treat-populationen med användning av sista observationen i studien.

^b p < 0,001 jämfört med placebo.

^c Icke relevant.

^d p = 0,013 jämfört med placebo.

Studier med aktiv kontroll

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

Tabell 5: Effektsresultat från kliniska studier med aktiv kontroll^a

Jämfört med glimepirid som dubbelterapi tillsammans med metformin (52 veckor)			
	kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrerat) + metformin (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	7,78	7,79	7,83

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

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

^b p < 0,05.

^c Icke relevant.

^d p < 0,001.

Speciella patientgrupper

I två studier utförda med speciella patientgrupper (äldre patienter och patienter med eller med hög risk för kardiovaskulär sjukdom) lades kanagliflozin till patientens pågående stabila diabetesbehandling (kost, monoterapi eller kombinationsbehandling).

Äldre patienter

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

Fasteplasmaglukos

I fyra placebokontrollerade studier ledde behandling med kanagliflozin som monoterapi eller tilläggbehandling tillsammans med ett eller två orala glukossänkande läkemedel till genomsnittliga förändringar från baseline av FPG jämfört med placebo på -1,2 mmol/l till -1,9 mmol/l för kanagliflozin 100 mg en gång dagligen respektive -1,9 mmol/l till -2,4 mmol/l för kanagliflozin

300 mg en gång dagligen. Dessa minskningar kvarstod under hela behandlingsperioden och var nästan maximala efter den första behandlingsdagen.

Postprandiellt glukos

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

Kroppsvikt

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

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

Hjärt-kärlsäkerhet

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

Blodtryck

I en analys av fyra 26-veckors placebokontrollerade studier (n = 2 313) ledde behandling med kanagliflozin 100 mg och 300 mg en gång dagligen till genomsnittliga sänkningar av det systoliska blodtrycket på -3,9 mmHg respektive -5,3 mmHg jämfört med placebo (-0,1 mmHg), och en mindre effekt på det diastoliska blodtrycket med genomsnittliga förändringar för kanagliflozin 100 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen på -2,1 mmHg respektive -2,5 mmHg, jämfört med placebo (-0,3 mmHg). Hjärtfrekvensen förändrades inte märkbart.

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

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

METFORMIN

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

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

VOKANAMET

Bioekvivalensstudier hos friska individer visade att Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/850 mg och 150 mg/1 000 mg kombinationstabletter är bioekvivalent med samtidig administrering av motsvarande doser av kanagliflozin och metformin som separata tabletter.

Administrering av Vokanamet 150 mg/1 000 mg med mat förändrade inte den totala exponeringen av kanagliflozin. Det fanns ingen förändring i metformin AUC, men den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen hos metformin minskade med 16 % vid administrering med mat. En fördröjd tid till maximal plasmakoncentration observerades för båda substanserna (2 timmar för kanagliflozin och 1 timme för metformin) vid födointag. Dessa förändringar kommer sannolikt inte att vara kliniskt relevanta. Eftersom metformin rekommenderas att tas med mat för att minska förekomsten av gastrointestinala biverkningar rekommenderas att Vokanamet tas med mat för att minska gastrointestinal intolerabilitet som förknippas med metformin.

KANAGLIFLOZIN

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

Absorption

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

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen (V_d) vid steady-state för kanagliflozin efter en enstaka intravenös infusion till friska individer var 119 liter, vilket tyder på omfattande vävnadsdistribution. Kanagliflozin binds i hög utsträckning till proteiner i plasma (99 %), främst albumin. Proteinbindningen är oberoende av plasmakoncentrationerna av kanagliflozin. Plasmaproteinbindningen påverkas inte på något väsentligt sätt hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

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

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

Kanagliflozin avlägsnades i försumbar utsträckning av hemodialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Dessa skillnader betraktas ej som kliniskt betydelsefulla.

Äldre (≥ 65 år)

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

Pediatrik population

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

Andra speciella patientgrupper

Farmakogenetik

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

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

METFORMIN

Absorption

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

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

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Pediatrik population

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kanagliflozin

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

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

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

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

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

Kanagliflozin ökade inte incidensen av tumörer hos han- eller honmöss i en 2-årig studie med doser på 10, 30 och 100 mg/kg. Den högsta dosen på 100 mg/kg motsvarade upp till 14 gånger den kliniska dosen 300 mg baserat på AUC-exponering. Kanagliflozin ökade incidensen av Leydigcelltumörer i

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

Metformin

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

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

Kanagliflozin/metfomin

I en studie på embryonal-/fosterutveckling hos råttor orsakade metformin ensamt (300 mg/kg/dag) frånvarande/ofullständig benbildning, medan kanagliflozin ensamt (60 mg/kg/dag) inte hade några effekter. När kanagliflozin/metformin administrerades med 60/300 mg/kg/dag (exponeringsnivå 11 respektive 13 gånger den kliniska exponeringen för kanagliflozin och metformin vid doser med 300/2 000 mg), var effekten mer uttalad jämfört med metformin ensamt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering

50 mg/850 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talk
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlekar:

1 x 20 filmdragerade tabletter

1 x 60 filmdragerade tabletter

180 (3 x 60) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 april 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vokanamet är avsett för vuxna i åldern 18 år och äldre med diabetes mellitus typ 2 som tillägg till kost och motion för att förbättra den glykemiska kontrollen:

- hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade på sin maximalt tolererade dos av metformin ensamt
- hos patienter som står på sin maximalt tolererade dos av metformin tillsammans med andra glukossänkande läkemedel, inklusive insulin, när dessa inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data på olika tilläggsbehandlingar)
- hos patienter som redan behandlas med en kombination av kanagliflozin och metformin som separata tabletter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

Till patienter som byter från separata tabletter med kanagliflozin och metformin

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

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

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

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

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

Speciella populationer

Äldre (≥ 65 år)

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² till < 90 ml/min/1,73 m² eller kreatininclearance (CrCl) 60 ml/min till < 90 ml/min behövs ingen dosjustering.

Vokanamet ska inte användas hos patienter med måttlig eller allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min) på grund av den aktiva substansen metformin (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

För oral användning

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1;
- Diabetisk ketoacidosis, diabetisk pre-koma;
- Måttligt och allvarligt nedsatt njurfunktion (patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min), (se avsnitt 4.2 och 4.4);
- Akuta tillstånd som kan förändra njurfunktionen såsom: dehydrering, allvarlig infektion, chock (se avsnitt 4.4);
- Akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka hypoxi såsom: hjärtsvikt eller respiratorisk svikt, tidigare hjärtinfarkt, chock;
- Nedsatt leverfunktion, akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.2 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Laktatacidosis

Laktatacidosis är sällsynt men allvarlig (hög dödlighet i frånvaro av omedelbar behandling) metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av ackumulering av metformin. Rapporterade fall av laktatacidosis hos patienter som behandlats med metformin har huvudsakligen inträffat hos diabetiker med betydande njursvikt. Incidensen laktatacidosis kan och bör minskas genom att utvärdera även andra åtföljande riskfaktorer som t.ex. otillräckligt kontrollerad diabetes, ketos, utdragen fasta, överdrivet alkoholinlag, nedsatt leverfunktion och andra tillstånd som förknippas med hypoxi.

Diagnos

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

Detta kan följas av acidotisk dyspné, buksmärta, hypotermi och koma. Diagnostiska laboratorieresultat är lågt pH i blodet, plasmalaktatnivåer över 5 mmol/l och ett ökat anjongap och förhållande av laktat/pyruvat. Om metabolisk acidosis misstänks ska behandlingen med läkemedlet avbrytas och patienten bör omedelbart läggas in på sjukhus (se avsnitt 4.9).

Läkare bör göra patienterna uppmärksamma på risken och symtomen på laktatacidosis.

Njurfunktion

Eftersom metformin utsöndras via njurarna och ackumulering av metformin kan utlösa laktatacidosis, bör eGFR eller kreatininclearance bestämmas innan behandlingen påbörjas och regelbundet därefter:

- minst årligen hos patienter med normal njurfunktion
- minst två till fyra gånger per år hos patienter med eGFR (kreatininclearance) vid den nedre gränsen för normalvärdet och hos äldre patienter.

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

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt. Detta kan inducera ackumulering av metformin vilket kan öka risken för laktatacidos. Därför måste Vokanamet sättas ut före eller vid tidpunkten för undersökningen, och inte sättas in förrän 48 timmar efter och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.5).

Kirurgi

Eftersom Vokanamet innehåller metformin ska behandlingen avbrytas 48 timmar före elektiv kirurgi med allmän-, spinal- eller peridural anestesi. Behandling kan återupptas tidigast 48 timmar efter kirurgi eller efter intag av oral nutrition, och endast om normal njurfunktion har fastställts.

Användning till patienter med risk för biverkningar relaterade till volymförlust

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

Försiktighet bör iaktas hos patienter där en kanagliflozininducerad minskning av blodtrycket kan utgöra en risk, t.ex. patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, patienter med blodtryckssänkande terapi eller hypotoni i anamnesen, patienter på diuretika eller äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

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

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

Diabetesketoacidosis

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

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

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

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

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

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

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

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

Förhöjd hematokrit

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

Äldre (≥ 65 år)

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

Genitala svampinfektioner

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

Hjärtsvikt

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

Laboratorieundersökningar av urin

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier med Vokanamet har inte utförts men sådana studier har emellertid utförts med de enskilda substanserna (kanagliflozin och metformin). Samtidig administrering med kanagliflozin (300 mg en gång dagligen) och metformin (2 000 mg en gång dagligen) hade ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiken hos vare sig kanagliflozin eller metformin.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

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

Kanagliflozin rekommenderas inte för patienter som får loopdiuretika.

Insulin och insulinsekretagoger

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

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på kanagliflozin

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

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

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

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

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

Effekt av kanagliflozin på andra läkemedel

Digoxin

Kombinationen av kanagliflozin 300 mg en gång dagligen i 7 dagar med en singeldos digoxin 0,5 mg följt av 0,25 mg dagligen i 6 dagar resulterade i 20 % ökning av AUC och 36 % ökning av C_{max} för

digoxin, förmodligen på grund av en hämning av P-gp. Kanagliflozin har setts hämma P-gp *in vitro*. Patienter som tar digoxin eller andra hjärtglykosider (t.ex. digitoxin) bör övervakas på lämpligt sätt.

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

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

Interferens läkemedel/laboratorietest

1,5-AG-assay

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

METFORMIN

Kombinationer som inte rekommenderas

Alkohol

Det finns en ökad risk för laktacidosis vid akut alkoholförgiftning (särskilt vid fasta, malnutrition eller nedsatt leverfunktion) på grund av den aktiva substansen metformin i Vokanamet (se avsnitt 4.4). Konsumtion av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol bör undvikas.

Joderat kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt som resulterar i ackumulering av metformin och en risk för laktacidosis. Vokanamet ska därför sättas ut före eller vid en sådan undersökning, och inte sättas in förrän efter 48 timmar, och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.4).

Katjoniska läkemedel

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

Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

KANAGLIFLOZIN

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos kanagliflozin utvärderades hos 10 285 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 5 151 patienter behandlade med kanagliflozin i kombination med metformin. Dessutom genomfördes en 18 veckors dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie med dosering två gånger dagligen (kanagliflozin 50 mg eller 150 mg som tilläggsbehandling till metformin 500 mg) med 279 patienter, där 186 patienter behandlades med kanagliflozin som tilläggsbehandling till metformin.

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

Tabell över biverkningar

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

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

Organsystemklass Frekvens	Biverkning
<i>Metabolism och nutrition</i>	
mycket vanliga	hypoglykemi vid kombination med insulin eller sulfonureid
mindre vanliga	dehydrering*
sällsynta	diabetesketoacidosis**
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
mindre vanliga	postural yrsel*, synkope*
<i>Blodkärl</i>	
mindre vanliga	hypotension*, ortostatisk hypotension*
<i>Magtarmkanalen</i>	
vanliga	förstoppning, törst ^b , illamående
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
mindre vanliga	hudutslag ^c , urtikaria
ingen känd frekvens	angioödem ^d
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
mindre vanliga	benfraktur ^e
<i>Njurar och urinvägar</i>	
vanliga	polyuri eller pollakisuri ^f , urinvägsinfektion (pyelonefrit och urosepsis har rapporterats efter godkännande för försäljning)
mindre vanliga	njursvikt (i huvudsak i samband med vätskeförlust)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
mycket vanliga	vulvovaginal candidiasis***, g

Vanliga	balanit eller balanopostit**· ^h
Undersökningar	
vanliga	dyslipidemi ⁱ , ökad hematokrit**· ^j
mindre vanliga	ökat blodkreatinin**· ^k , ökad blodurea**· ^l , ökat blodkalium**· ^m , ökat blodfosfat ⁿ

* Relaterade till volymförlust; se avsnitt 4.4.

** Se avsnitt 4.4.

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

^b Törst inbegriper termerna törst, muntorrhet och polydipsi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar relaterade till volymförlust

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

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

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

kanagliflozin 100 mg en gång dagligen och 8,7 % med kanagliflozin 300 mg en gång dagligen jämfört med 2,6 % i kontrollgruppen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

Hypoglykemi vid tilläggsbehandling tillsammans med insulin eller insulinsekretagoger

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

Genitala svampinfektioner

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

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

Urinvägsinfektioner

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

Benfraktur

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

Speciella patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

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

kontrollgruppen. Minskningar av eGFR (-3,6 % respektive -5,2 %) rapporterades med kanagliflozin 100 mg och kanagliflozin 300 mg jämfört med kontrollgruppen (-3,0 %) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Metformin

Tabell 2 presenterar biverkningar per organsystemklass och frekvenskategori, vilka rapporterats hos patienter som fick metformin som monoterapi och som inte observerades hos patienter som fick kanagliflozin. Frekvenskategorierna baseras på tillgänglig information från produktresumén för metformin.

Tabell 2: Frekvens av biverkningar för metformin identifierade i kliniska studier och efter marknadsintroduktion

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

^a Långtidsbehandling med metformin har förknippats med minskad vitamin B₁₂-absorption som i mycket sällsynta fall kan leda till kliniskt signifikant vitamin B₁₂-brist (t.ex. megaloblastisk anemi).

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Kanagliflozin

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

Metformin

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

KANAGLIFLOZIN

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

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

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

METFORMIN

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

Metformin kan verka via tre mekanismer:

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

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

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

Farmakodynamisk effekt hos kanagliflozin

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

KANAGLIFLOZIN

Totalt 10 285 patienter med typ 2-diabetes deltog i nio dubbelblinda, kontrollerade studier av klinisk effekt och säkerhet som utfördes för att utvärdera effekterna av kanagliflozin på den glykemiska kontrollen, inklusive 5 151 patienter behandlade med kanagliflozin i kombination med metformin. Rasfördelningen var 72 % vita, 16 % asiater, 4 % svarta och 8 % andra grupper. 16 % av patienterna var latinamerikaner. Cirka 58 % av patienterna var män. Patienterna hade en övergripande medelålder på 59,6 år (intervall 21 år till 96 år), med 3 082 patienter ≥ 65 år och 510 patienter ≥ 75 år. 58 % av patienterna hade ett kroppsmasseindex (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebokontrollerade studier

Kanagliflozin studerades dubbelterapi tillsammans med metformin, dubbelterapi tillsammans med sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och en sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och pioglitazon, som tilläggsbehandling tillsammans med insulin, och som monoterapi (tabell 3). Kanagliflozin gav i allmänhet kliniskt och statistiskt signifikanta resultat ($p < 0,001$) jämfört med placebo med avseende på glykemisk kontroll, inklusive glykerat hemoglobin (HbA_{1c}), andelen patienter som uppnådde $HbA_{1c} < 7$ %, förändring från baseline av fasteplasmaglukos (FPG) och 2-timmars postprandiellt glukos (PPG). Dessutom observerades minskningar av kroppsvikt och systoliskt blodtryck jämfört med placebo.

Tabell 3: Effekter från placebokontrollerade kliniska studier^a

	Dubbelterapi tillsammans med metformin (26 veckor)		
	kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	7,94	7,95	7,96
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,79	-0,94	-0,17
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	88,7	85,4	86,7
Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)	-3,7	-4,2	-1,2
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trippelterapi tillsammans med metformin och sulfonureid (26 veckor)			
	kanagliflozin + metformin och sulfonureid		Placebo + metformin och sulfonureid (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,13	8,13	8,12
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,85	-1,06	-0,13
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	93,5	93,5	90,8
Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)	-2,1	-2,6	-0,7
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Tilläggsbehandling tillsammans med insulin^d (18 veckor)			
	kanagliflozin + insulin		Placebo + insulin (n = 565)
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,33	8,27	8,20
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,63	-0,72	0,01
Skillnad mot placebo (justerat genomsnitt) (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	96,9	96,7	97,7
Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)	-1,8	-2,3	0,1
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

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

^b p < 0,001 jämfört med placebo.

^c Icke relevant.

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

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

En riktad studie visade att samtidig administrering av kanagliflozin 50 mg och 150 mg doserat två gånger dagligen som dubbelterapi tillsammans med metformin gav ett kliniskt och statistiskt signifikant resultat i förhållande till placebo i glykemisk kontroll, inklusive HbA_{1c}, andelen patienter som uppnådde HbA_{1c} < 7 %, förändring från baseline-FPG och i minskad kroppsvikt enligt tabell 4.

Tabell 4: Effektsresultat från placebokontrollerad klinisk studie av kanagliflozin givet två gånger dagligen^a

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

^a Intent-to-treat-populationen med användning av sista observationen i studien.

^b p < 0,001 jämfört med placebo.

^c Icke relevant.

^d p = 0,013 jämfört med placebo.

Studier med aktiv kontroll

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

Tabell 5: Effektsresultat från kliniska studier med aktiv kontroll^a

Jämfört med glimepirid som dubbelterapi tillsammans med metformin (52 veckor)			
	kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrerat) + metformin (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	7,78	7,79	7,83

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

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

^b p < 0,05.

^c Icke relevant.

^d p < 0,001.

Speciella patientgrupper

I två studier utförda med speciella patientgrupper (äldre patienter och patienter med eller med hög risk för kardiovaskulär sjukdom) lades kanagliflozin till patientens pågående stabila diabetesbehandling (kost, monoterapi eller kombinationsbehandling).

Äldre patienter

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

Fasteplasmaglukos

I fyra placebokontrollerade studier ledde behandling med kanagliflozin som monoterapi eller tilläggbehandling tillsammans med ett eller två orala glukossänkande läkemedel till genomsnittliga förändringar från baseline av FPG jämfört med placebo på -1,2 mmol/l till -1,9 mmol/l för kanagliflozin 100 mg en gång dagligen respektive -1,9 mmol/l till -2,4 mmol/l för kanagliflozin

300 mg en gång dagligen. Dessa minskningar kvarstod under hela behandlingsperioden och var nästan maximala efter den första behandlingsdagen.

Postprandiellt glukos

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

Kroppsvikt

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

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

Hjärt-kärlsäkerhet

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

Blodtryck

I en analys av fyra 26-veckors placebokontrollerade studier (n = 2 313) ledde behandling med kanagliflozin 100 mg och 300 mg en gång dagligen till genomsnittliga sänkningar av det systoliska blodtrycket på -3,9 mmHg respektive -5,3 mmHg jämfört med placebo (-0,1 mmHg), och en mindre effekt på det diastoliska blodtrycket med genomsnittliga förändringar för kanagliflozin 100 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen på -2,1 mmHg respektive -2,5 mmHg, jämfört med placebo (-0,3 mmHg). Hjärtfrekvensen förändrades inte märkbart.

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

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

METFORMIN

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

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

VOKANAMET

Bioekvivalensstudier hos friska individer visade att Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/850 mg och 150 mg/1 000 mg kombinationstabletter är bioekvivalent med samtidig administrering av motsvarande doser av kanagliflozin och metformin som separata tabletter.

Administrering av Vokanamet 150 mg/1 000 mg med mat förändrade inte den totala exponeringen av kanagliflozin. Det fanns ingen förändring i metformin AUC, men den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen hos metformin minskade med 16 % vid administrering med mat. En fördröjd tid till maximal plasmakoncentration observerades för båda substanserna (2 timmar för kanagliflozin och 1 timme för metformin) vid födointag. Dessa förändringar kommer sannolikt inte att vara kliniskt relevanta. Eftersom metformin rekommenderas att tas med mat för att minska förekomsten av gastrointestinala biverkningar rekommenderas att Vokanamet tas med mat för att minska gastrointestinal intolerabilitet som förknippas med metformin.

KANAGLIFLOZIN

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

Absorption

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

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen (V_d) vid steady-state för kanagliflozin efter en enstaka intravenös infusion till friska individer var 119 liter, vilket tyder på omfattande vävnadsdistribution. Kanagliflozin binds i hög utsträckning till proteiner i plasma (99 %), främst albumin. Proteinbindningen är oberoende av plasmakoncentrationerna av kanagliflozin. Plasmaproteinbindningen påverkas inte på något väsentligt sätt hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

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

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

Kanagliflozin avlägsnades i försumbar utsträckning av hemodialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Dessa skillnader betraktas ej som kliniskt betydelsefulla.

Äldre (≥ 65 år)

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

Pediatrisk population

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

Andra speciella patientgrupper

Farmakogenetik

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

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

METFORMIN

Absorption

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

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

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Pediatrik population

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kanagliflozin

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

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

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

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

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

Kanagliflozin ökade inte incidensen av tumörer hos han- eller honmöss i en 2-årig studie med doser på 10, 30 och 100 mg/kg. Den högsta dosen på 100 mg/kg motsvarade upp till 14 gånger den kliniska dosen 300 mg baserat på AUC-exponering. Kanagliflozin ökade incidensen av Leydigcelltumörer i

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

Metformin

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

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

Kanagliflozin/metfomin

I en studie på embryonal-/fosterutveckling hos råttor orsakade metformin ensamt (300 mg/kg/dag) frånvarande/ofullständig benbildning, medan kanagliflozin ensamt (60 mg/kg/dag) inte hade några effekter. När kanagliflozin/metformin administrerades med 60/300 mg/kg/dag (exponeringsnivå 11 respektive 13 gånger den kliniska exponeringen för kanagliflozin och metformin vid doser med 300/2 000 mg), var effekten mer uttalad jämfört med metformin ensamt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering

50 mg/1000 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talk
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlekar:

1 x 20 filmdragerade tabletter

1 x 60 filmdragerade tabletter

180 (3 x 60) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 april 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vokanamet 150 mg/850 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vokanamet är avsett för vuxna i åldern 18 år och äldre med diabetes mellitus typ 2 som tillägg till kost och motion för att förbättra den glykemiska kontrollen:

- hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade på sin maximalt tolererade dos av metformin ensamt
- hos patienter som står på sin maximalt tolererade dos av metformin tillsammans med andra glukossänkande läkemedel, inklusive insulin, när dessa inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data på olika tilläggsbehandlingar)
- hos patienter som redan behandlas med en kombination av kanagliflozin och metformin som separata tabletter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

Till patienter som byter från separata tabletter med kanagliflozin och metformin

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

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

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

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

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

Speciella populationer

Äldre (≥ 65 år)

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² till < 90 ml/min/1,73 m² eller kreatininclearance (CrCl) 60 ml/min till < 90 ml/min behövs ingen dosjustering.

Vokanamet ska inte användas hos patienter med måttlig eller allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min) på grund av den aktiva substansen metformin (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

För oral användning

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1;
- Diabetisk ketoacidosis, diabetisk pre-koma;
- Måttligt och allvarligt nedsatt njurfunktion (patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min), (se avsnitt 4.2 och 4.4);
- Akuta tillstånd som kan förändra njurfunktionen såsom: dehydrering, allvarlig infektion, chock (se avsnitt 4.4);
- Akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka hypoxi såsom: hjärtsvikt eller respiratorisk svikt, tidigare hjärtinfarkt, chock;
- Nedsatt leverfunktion, akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.2 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Laktatacidosis

Laktatacidosis är sällsynt men allvarlig (hög dödlighet i frånvaro av omedelbar behandling) metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av ackumulering av metformin. Rapporterade fall av laktatacidosis hos patienter som behandlats med metformin har huvudsakligen inträffat hos diabetiker med betydande njursvikt. Incidensen laktatacidosis kan och bör minskas genom att utvärdera även andra åtföljande riskfaktorer som t.ex. otillräckligt kontrollerad diabetes, ketos, utdragen fasta, överdrivet alkoholinlag, nedsatt leverfunktion och andra tillstånd som förknippas med hypoxi.

Diagnos

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

Detta kan följas av acidotisk dyspné, buksmärta, hypotermi och koma. Diagnostiska laboratorieresultat är lågt pH i blodet, plasmalaktatnivåer över 5 mmol/l och ett ökat anjongap och förhållande av laktat/pyruvat. Om metabolisk acidosis misstänks ska behandlingen med läkemedlet avbrytas och patienten bör omedelbart läggas in på sjukhus (se avsnitt 4.9).

Läkare bör göra patienterna uppmärksamma på risken och symtomen på laktatacidosis.

Njurfunktion

Eftersom metformin utsöndras via njurarna och ackumulering av metformin kan utlösa laktatacidosis, bör eGFR eller kreatininclearance bestämmas innan behandlingen påbörjas och regelbundet därefter:

- minst årligen hos patienter med normal njurfunktion
- minst två till fyra gånger per år hos patienter med eGFR (kreatininclearance) vid den nedre gränsen för normalvärdet och hos äldre patienter.

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

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt. Detta kan inducera ackumulering av metformin vilket kan öka risken för laktatacidos. Därför måste Vokanamet sättas ut före eller vid tidpunkten för undersökningen, och inte sättas in förrän 48 timmar efter och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.5).

Kirurgi

Eftersom Vokanamet innehåller metformin ska behandlingen avbrytas 48 timmar före elektiv kirurgi med allmän-, spinal- eller peridural anestesi. Behandling kan återupptas tidigast 48 timmar efter kirurgi eller efter intag av oral nutrition, och endast om normal njurfunktion har fastställts.

Användning till patienter med risk för biverkningar relaterade till volymförlust

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

Försiktighet bör iaktas hos patienter där en kanagliflozininducerad minskning av blodtrycket kan utgöra en risk, t.ex. patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, patienter med blodtryckssänkande terapi eller hypotoni i anamnesen, patienter på diuretika eller äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

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

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

Diabetesketoacidosis

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

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

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

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

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

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

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

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

Förhöjd hematokrit

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

Äldre (≥ 65 år)

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

Genitala svampinfektioner

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

Hjärtsvikt

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

Laboratorieundersökningar av urin

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier med Vokanamet har inte utförts men sådana studier har emellertid utförts med de enskilda substanserna (kanagliflozin och metformin). Samtidig administrering med kanagliflozin (300 mg en gång dagligen) och metformin (2 000 mg en gång dagligen) hade ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiken hos vare sig kanagliflozin eller metformin.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

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

Kanagliflozin rekommenderas inte för patienter som får loopdiuretika.

Insulin och insulinsekretagoger

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

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på kanagliflozin

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

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

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

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

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

Effekt av kanagliflozin på andra läkemedel

Digoxin

Kombinationen av kanagliflozin 300 mg en gång dagligen i 7 dagar med en singeldos digoxin 0,5 mg följt av 0,25 mg dagligen i 6 dagar resulterade i 20 % ökning av AUC och 36 % ökning av C_{max} för

digoxin, förmodligen på grund av en hämning av P-gp. Kanagliflozin har setts hämma P-gp *in vitro*. Patienter som tar digoxin eller andra hjärtglykosider (t.ex. digitoxin) bör övervakas på lämpligt sätt.

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

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

Interferens läkemedel/laboratorietest

1,5-AG-assay

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

METFORMIN

Kombinationer som inte rekommenderas

Alkohol

Det finns en ökad risk för laktatacidos vid akut alkoholförgiftning (särskilt vid fasta, malnutrition eller nedsatt leverfunktion) på grund av den aktiva substansen metformin i Vokanamet (se avsnitt 4.4). Konsumtion av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol bör undvikas.

Joderat kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt som resulterar i ackumulering av metformin och en risk för laktatacidos. Vokanamet ska därför sättas ut före eller vid en sådan undersökning, och inte sättas in förrän efter 48 timmar, och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.4).

Katjoniska läkemedel

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

Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

KANAGLIFLOZIN

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos kanagliflozin utvärderades hos 10 285 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 5 151 patienter behandlade med kanagliflozin i kombination med metformin. Dessutom genomfördes en 18 veckors dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie med dosering två gånger dagligen (kanagliflozin 50 mg eller 150 mg som tilläggsbehandling till metformin 500 mg) med 279 patienter, där 186 patienter behandlades med kanagliflozin som tilläggsbehandling till metformin.

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

Tabell över biverkningar

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

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

Organsystemklass Frekvens	Biverkning
<i>Metabolism och nutrition</i>	
mycket vanliga	hypoglykemi vid kombination med insulin eller sulfonureid
mindre vanliga	dehydrering*
sällsynta	diabetesketoacidosis**
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
mindre vanliga	postural yrsel*, synkope*
<i>Blodkärl</i>	
mindre vanliga	hypotension*, ortostatisk hypotension*
<i>Magtarmkanalen</i>	
vanliga	förstoppning, törst ^b , illamående
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
mindre vanliga	hudutslag ^c , urtikaria
ingen känd frekvens	angioödem ^d
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
mindre vanliga	benfraktur ^e
<i>Njurar och urinvägar</i>	
vanliga	polyuri eller pollakisuri ^f , urinvägsinfektion (pyelonefrit och urosepsis har rapporterats efter godkännande för försäljning)
mindre vanliga	njursvikt (i huvudsak i samband med vätskeförlust)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
mycket vanliga	vulvovaginal candidiasis*** ^g

Vanliga	balanit eller balanopostit**· ^h
Undersökningar	
vanliga	dyslipidemi ⁱ , ökad hematokrit**· ^j
mindre vanliga	ökat blodkreatinin**· ^k , ökad blodurea**· ^l , ökat blodkalium**· ^m , ökat blodfosfat ⁿ

* Relaterade till volymförlust; se avsnitt 4.4.

** Se avsnitt 4.4.

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

^b Törst inbegriper termerna törst, muntorrhet och polydipsi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar relaterade till volymförlust

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

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

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

kanagliflozin 100 mg en gång dagligen och 8,7 % med kanagliflozin 300 mg en gång dagligen jämfört med 2,6 % i kontrollgruppen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

Hypoglykemi vid tilläggsbehandling tillsammans med insulin eller insulinsekretagoger

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

Genitala svampinfektioner

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

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

Urinvägsinfektioner

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

Benfraktur

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

Speciella patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

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

kontrollgruppen. Minskningar av eGFR (-3,6 % respektive -5,2 %) rapporterades med kanagliflozin 100 mg och kanagliflozin 300 mg jämfört med kontrollgruppen (-3,0 %) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Metformin

Tabell 2 presenterar biverkningar per organsystemklass och frekvenskategori, vilka rapporterats hos patienter som fick metformin som monoterapi och som inte observerades hos patienter som fick kanagliflozin. Frekvenskategorierna baseras på tillgänglig information från produktresumén för metformin.

Tabell 2: Frekvens av biverkningar för metformin identifierade i kliniska studier och efter marknadsintroduktion

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

^a Långtidsbehandling med metformin har förknippats med minskad vitamin B₁₂-absorption som i mycket sällsynta fall kan leda till kliniskt signifikant vitamin B₁₂-brist (t.ex. megaloblastisk anemi).

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Kanagliflozin

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

Metformin

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

KANAGLIFLOZIN

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

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

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

METFORMIN

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

Metformin kan verka via tre mekanismer:

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

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

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

Farmakodynamisk effekt hos kanagliflozin

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

KANAGLIFLOZIN

Totalt 10 285 patienter med typ 2-diabetes deltog i nio dubbelblinda, kontrollerade studier av klinisk effekt och säkerhet som utfördes för att utvärdera effekterna av kanagliflozin på den glykemiska kontrollen, inklusive 5 151 patienter behandlade med kanagliflozin i kombination med metformin. Rasfördelningen var 72 % vita, 16 % asiater, 4 % svarta och 8 % andra grupper. 16 % av patienterna var latinamerikaner. Cirka 58 % av patienterna var män. Patienterna hade en övergripande medelålder på 59,6 år (intervall 21 år till 96 år), med 3 082 patienter ≥ 65 år och 510 patienter ≥ 75 år. 58 % av patienterna hade ett kroppsmasseindex (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebokontrollerade studier

Kanagliflozin studerades dubbelterapi tillsammans med metformin, dubbelterapi tillsammans med sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och en sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och pioglitazon, som tilläggsbehandling tillsammans med insulin, och som monoterapi (tabell 3). Kanagliflozin gav i allmänhet kliniskt och statistiskt signifikanta resultat ($p < 0,001$) jämfört med placebo med avseende på glykemisk kontroll, inklusive glykerat hemoglobin (HbA_{1c}), andelen patienter som uppnådde $HbA_{1c} < 7$ %, förändring från baseline av fasteplasmaglukos (FPG) och 2-timmars postprandiellt glukos (PPG). Dessutom observerades minskningar av kroppsvikt och systoliskt blodtryck jämfört med placebo.

Tabell 3: Effekter från placebokontrollerade kliniska studier^a

	Dubbelterapi tillsammans med metformin (26 veckor)		
	kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	7,94	7,95	7,96
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,79	-0,94	-0,17
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	88,7	85,4	86,7
Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)	-3,7	-4,2	-1,2
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trippelterapi tillsammans med metformin och sulfonureid (26 veckor)			
	kanagliflozin + metformin och sulfonureid		Placebo + metformin och sulfonureid (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,13	8,13	8,12
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,85	-1,06	-0,13
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	93,5	93,5	90,8
Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)	-2,1	-2,6	-0,7
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Tilläggsbehandling tillsammans med insulin^d (18 veckor)			
	kanagliflozin + insulin		Placebo + insulin (n = 565)
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,33	8,27	8,20
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,63	-0,72	0,01
Skillnad mot placebo (justerat genomsnitt) (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	96,9	96,7	97,7
Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)	-1,8	-2,3	0,1
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

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

^b p < 0,001 jämfört med placebo.

^c Icke relevant.

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

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

En riktad studie visade att samtidig administrering av kanagliflozin 50 mg och 150 mg doserat två gånger dagligen som dubbelterapi tillsammans med metformin gav ett kliniskt och statistiskt signifikant resultat i förhållande till placebo i glykemisk kontroll, inklusive HbA_{1c}, andelen patienter som uppnådde HbA_{1c} < 7 %, förändring från baseline-FPG och i minskad kroppsvikt enligt tabell 4.

Tabell 4: Effektsresultat från placebokontrollerad klinisk studie av kanagliflozin givet två gånger dagligen^a

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

^a Intent-to-treat-populationen med användning av sista observationen i studien.

^b p < 0,001 jämfört med placebo.

^c Icke relevant.

^d p = 0,013 jämfört med placebo.

Studier med aktiv kontroll

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

Tabell 5: Effektsresultat från kliniska studier med aktiv kontroll^a

Jämfört med glimepirid som dubbelterapi tillsammans med metformin (52 veckor)			
	kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrerat) + metformin (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	7,78	7,79	7,83

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

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

^b p < 0,05.

^c Icke relevant.

^d p < 0,001.

Speciella patientgrupper

I två studier utförda med speciella patientgrupper (äldre patienter och patienter med eller med hög risk för kardiovaskulär sjukdom) lades kanagliflozin till patientens pågående stabila diabetesbehandling (kost, monoterapi eller kombinationsbehandling).

Äldre patienter

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

Fasteplasmaglukos

I fyra placebokontrollerade studier ledde behandling med kanagliflozin som monoterapi eller tilläggbehandling tillsammans med ett eller två orala glukossänkande läkemedel till genomsnittliga förändringar från baseline av FPG jämfört med placebo på -1,2 mmol/l till -1,9 mmol/l för kanagliflozin 100 mg en gång dagligen respektive -1,9 mmol/l till -2,4 mmol/l för kanagliflozin

300 mg en gång dagligen. Dessa minskningar kvarstod under hela behandlingsperioden och var nästan maximala efter den första behandlingsdagen.

Postprandiellt glukos

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

Kroppsvikt

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

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

Hjärt-kärlsäkerhet

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

Blodtryck

I en analys av fyra 26-veckors placebokontrollerade studier (n = 2 313) ledde behandling med kanagliflozin 100 mg och 300 mg en gång dagligen till genomsnittliga sänkningar av det systoliska blodtrycket på -3,9 mmHg respektive -5,3 mmHg jämfört med placebo (-0,1 mmHg), och en mindre effekt på det diastoliska blodtrycket med genomsnittliga förändringar för kanagliflozin 100 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen på -2,1 mmHg respektive -2,5 mmHg, jämfört med placebo (-0,3 mmHg). Hjärtfrekvensen förändrades inte märkbart.

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

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

METFORMIN

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

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

VOKANAMET

Bioekvivalensstudier hos friska individer visade att Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/850 mg och 150 mg/1 000 mg kombinationstabletter är bioekvivalent med samtidig administrering av motsvarande doser av kanagliflozin och metformin som separata tabletter.

Administrering av Vokanamet 150 mg/1 000 mg med mat förändrade inte den totala exponeringen av kanagliflozin. Det fanns ingen förändring i metformin AUC, men den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen hos metformin minskade med 16 % vid administrering med mat. En fördröjd tid till maximal plasmakoncentration observerades för båda substanserna (2 timmar för kanagliflozin och 1 timme för metformin) vid födointag. Dessa förändringar kommer sannolikt inte att vara kliniskt relevanta. Eftersom metformin rekommenderas att tas med mat för att minska förekomsten av gastrointestinala biverkningar rekommenderas att Vokanamet tas med mat för att minska gastrointestinal intolerabilitet som förknippas med metformin.

KANAGLIFLOZIN

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

Absorption

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

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen (V_d) vid steady-state för kanagliflozin efter en enstaka intravenös infusion till friska individer var 119 liter, vilket tyder på omfattande vävnadsdistribution. Kanagliflozin binds i hög utsträckning till proteiner i plasma (99 %), främst albumin. Proteinbindningen är oberoende av plasmakoncentrationerna av kanagliflozin. Plasmaproteinbindningen påverkas inte på något väsentligt sätt hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

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

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

Kanagliflozin avlägsnades i försumbar utsträckning av hemodialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Dessa skillnader betraktas ej som kliniskt betydelsefulla.

Äldre (≥ 65 år)

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

Pediatrisk population

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

Andra speciella patientgrupper

Farmakogenetik

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

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

METFORMIN

Absorption

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

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

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Pediatrik population

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kanagliflozin

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

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

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

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

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

Kanagliflozin ökade inte incidensen av tumörer hos han- eller honmöss i en 2-årig studie med doser på 10, 30 och 100 mg/kg. Den högsta dosen på 100 mg/kg motsvarade upp till 14 gånger den kliniska dosen 300 mg baserat på AUC-exponering. Kanagliflozin ökade incidensen av Leydigcelltumörer i

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

Metformin

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

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

Kanagliflozin/metformin

I en studie på embryonal-/fosterutveckling hos råttor orsakade metformin ensamt (300 mg/kg/dag) frånvarande/ofullständig benbildning, medan kanagliflozin ensamt (60 mg/kg/dag) inte hade några effekter. När kanagliflozin/metformin administrerades med 60/300 mg/kg/dag (exponeringsnivå 11 respektive 13 gånger den kliniska exponeringen för kanagliflozin och metformin vid doser med 300/2 000 mg), var effekten mer uttalad jämfört med metformin ensamt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering

150 mg/850 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talk
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlekar:

1 x 20 filmdragerade tabletter

1 x 60 filmdragerade tabletter

180 (3 x 60) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 april 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vokanamet är avsett för vuxna i åldern 18 år och äldre med diabetes mellitus typ 2 som tillägg till kost och motion för att förbättra den glykemiska kontrollen:

- hos patienter som inte är tillräckligt kontrollerade på sin maximalt tolererade dos av metformin ensamt
- hos patienter som står på sin maximalt tolererade dos av metformin tillsammans med andra glukossänkande läkemedel, inklusive insulin, när dessa inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data på olika tilläggsbehandlingar)
- hos patienter som redan behandlas med en kombination av kanagliflozin och metformin som separata tabletter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

Till patienter som byter från separata tabletter med kanagliflozin och metformin

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

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

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

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

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

Speciella populationer

Äldre (≥ 65 år)

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² till < 90 ml/min/1,73 m² eller kreatininclearance (CrCl) 60 ml/min till < 90 ml/min behövs ingen dosjustering.

Vokanamet ska inte användas hos patienter med måttlig eller allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min) på grund av den aktiva substansen metformin (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

För oral användning

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1;
- Diabetisk ketoacidosis, diabetisk pre-koma;
- Måttligt och allvarligt nedsatt njurfunktion (patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/min), (se avsnitt 4.2 och 4.4);
- Akuta tillstånd som kan förändra njurfunktionen såsom: dehydrering, allvarlig infektion, chock (se avsnitt 4.4);
- Akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka hypoxi såsom: hjärtsvikt eller respiratorisk svikt, tidigare hjärtinfarkt, chock;
- Nedsatt leverfunktion, akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.2 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Laktatacidosis

Laktatacidosis är sällsynt men allvarlig (hög dödlighet i frånvaro av omedelbar behandling) metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av ackumulering av metformin. Rapporterade fall av laktatacidosis hos patienter som behandlats med metformin har huvudsakligen inträffat hos diabetiker med betydande njursvikt. Incidensen laktatacidosis kan och bör minskas genom att utvärdera även andra åtföljande riskfaktorer som t.ex. otillräckligt kontrollerad diabetes, ketos, utdragen fasta, överdrivet alkoholinlag, nedsatt leverfunktion och andra tillstånd som förknippas med hypoxi.

Diagnos

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

Detta kan följas av acidotisk dyspné, buksmärta, hypotermi och koma. Diagnostiska laboratorieresultat är lågt pH i blodet, plasmalaktatnivåer över 5 mmol/l och ett ökat anjongap och förhållande av laktat/pyruvat. Om metabolisk acidosis misstänks ska behandlingen med läkemedlet avbrytas och patienten bör omedelbart läggas in på sjukhus (se avsnitt 4.9).

Läkare bör göra patienterna uppmärksamma på risken och symtomen på laktatacidosis.

Njurfunktion

Eftersom metformin utsöndras via njurarna och ackumulering av metformin kan utlösa laktatacidosis, bör eGFR eller kreatininclearance bestämmas innan behandlingen påbörjas och regelbundet därefter:

- minst årligen hos patienter med normal njurfunktion
- minst två till fyra gånger per år hos patienter med eGFR (kreatininclearance) vid den nedre gränsen för normalvärdet och hos äldre patienter.

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

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt. Detta kan inducera ackumulering av metformin vilket kan öka risken för laktatacidos. Därför måste Vokanamet sättas ut före eller vid tidpunkten för undersökningen, och inte sättas in förrän 48 timmar efter och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.5).

Kirurgi

Eftersom Vokanamet innehåller metformin ska behandlingen avbrytas 48 timmar före elektiv kirurgi med allmän-, spinal- eller peridural anestesi. Behandling kan återupptas tidigast 48 timmar efter kirurgi eller efter intag av oral nutrition, och endast om normal njurfunktion har fastställts.

Användning till patienter med risk för biverkningar relaterade till volymförlust

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

Försiktighet bör iaktas hos patienter där en kanagliflozininducerad minskning av blodtrycket kan utgöra en risk, t.ex. patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, patienter med blodtryckssänkande terapi eller hypotoni i anamnesen, patienter på diuretika eller äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

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

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

Diabetesketoacidosis

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

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

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

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

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

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

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

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

Förhöjd hematokrit

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

Äldre (≥ 65 år)

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

Genitala svampinfektioner

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

Hjärtsvikt

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

Laboratorieundersökningar av urin

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier med Vokanamet har inte utförts men sådana studier har emellertid utförts med de enskilda substanserna (kanagliflozin och metformin). Samtidig administrering med kanagliflozin (300 mg en gång dagligen) och metformin (2 000 mg en gång dagligen) hade ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiken hos vare sig kanagliflozin eller metformin.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodynamiska interaktioner

Diuretika

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

Kanagliflozin rekommenderas inte för patienter som får loopdiuretika.

Insulin och insulinsekretagoger

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

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på kanagliflozin

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

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

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

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

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

Effekt av kanagliflozin på andra läkemedel

Digoxin

Kombinationen av kanagliflozin 300 mg en gång dagligen i 7 dagar med en singeldos digoxin 0,5 mg följt av 0,25 mg dagligen i 6 dagar resulterade i 20 % ökning av AUC och 36 % ökning av C_{max} för

digoxin, förmodligen på grund av en hämning av P-gp. Kanagliflozin har setts hämma P-gp *in vitro*. Patienter som tar digoxin eller andra hjärtglykosider (t.ex. digitoxin) bör övervakas på lämpligt sätt.

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

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

Interferens läkemedel/laboratorietest

1,5-AG-assay

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

METFORMIN

Kombinationer som inte rekommenderas

Alkohol

Det finns en ökad risk för laktatacidos vid akut alkoholförgiftning (särskilt vid fasta, malnutrition eller nedsatt leverfunktion) på grund av den aktiva substansen metformin i Vokanamet (se avsnitt 4.4). Konsumtion av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol bör undvikas.

Joderat kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt som resulterar i ackumulering av metformin och en risk för laktatacidos. Vokanamet ska därför sättas ut före eller vid en sådan undersökning, och inte sättas in förrän efter 48 timmar, och endast efter att njurfunktionen har värderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.4).

Katjoniska läkemedel

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

Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

KANAGLIFLOZIN

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos kanagliflozin utvärderades hos 10 285 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 5 151 patienter behandlade med kanagliflozin i kombination med metformin. Dessutom genomfördes en 18 veckors dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie med dosering två gånger dagligen (kanagliflozin 50 mg eller 150 mg som tilläggsbehandling till metformin 500 mg) med 279 patienter, där 186 patienter behandlades med kanagliflozin som tilläggsbehandling till metformin.

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

Tabell över biverkningar

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

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

Organsystemklass Frekvens	Biverkning
<i>Metabolism och nutrition</i>	
mycket vanliga	hypoglykemi vid kombination med insulin eller sulfonureid
mindre vanliga	dehydrering*
sällsynta	diabetesketoacidosis**
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
mindre vanliga	postural yrsel*, synkope*
<i>Blodkärl</i>	
mindre vanliga	hypotension*, ortostatisk hypotension*
<i>Magtarmkanalen</i>	
vanliga	förstoppning, törst ^b , illamående
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
mindre vanliga	hudutslag ^c , urtikaria
ingen känd frekvens	angioödem ^d
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
mindre vanliga	benfraktur ^e
<i>Njurar och urinvägar</i>	
vanliga	polyuri eller pollakisuri ^f , urinvägsinfektion (pyelonefrit och urosepsis har rapporterats efter godkännande för försäljning)
mindre vanliga	njursvikt (i huvudsak i samband med vätskeförlust)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
mycket vanliga	vulvovaginal candidiasis***, g

Vanliga	balanit eller balanopostit**· ^h
Undersökningar	
vanliga	dyslipidemi ⁱ , ökad hematokrit**· ^j
mindre vanliga	ökat blodkreatinin**· ^k , ökad blodurea**· ^l , ökat blodkalium**· ^m , ökat blodfosfat ⁿ

* Relaterade till volymförlust; se avsnitt 4.4.

** Se avsnitt 4.4.

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

^b Törst inbegriper termerna törst, muntorrhet och polydipsi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar relaterade till volymförlust

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

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

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

kanagliflozin 100 mg en gång dagligen och 8,7 % med kanagliflozin 300 mg en gång dagligen jämfört med 2,6 % i kontrollgruppen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

Hypoglykemi vid tilläggsbehandling tillsammans med insulin eller insulinsekretagoger

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

Genitala svampinfektioner

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

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

Urinvägsinfektioner

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

Benfraktur

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

Speciella patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

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

kontrollgruppen. Minskningar av eGFR (-3,6 % respektive -5,2 %) rapporterades med kanagliflozin 100 mg och kanagliflozin 300 mg jämfört med kontrollgruppen (-3,0 %) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Metformin

Tabell 2 presenterar biverkningar per organsystemklass och frekvenskategori, vilka rapporterats hos patienter som fick metformin som monoterapi och som inte observerades hos patienter som fick kanagliflozin. Frekvenskategorierna baseras på tillgänglig information från produktresumén för metformin.

Tabell 2: Frekvens av biverkningar för metformin identifierade i kliniska studier och efter marknadsintroduktion

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

^a Långtidsbehandling med metformin har förknippats med minskad vitamin B₁₂-absorption som i mycket sällsynta fall kan leda till kliniskt signifikant vitamin B₁₂-brist (t.ex. megaloblastisk anemi).

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Kanagliflozin

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

Metformin

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

KANAGLIFLOZIN

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

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

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

METFORMIN

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

Metformin kan verka via tre mekanismer:

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

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

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

Farmakodynamisk effekt hos kanagliflozin

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

KANAGLIFLOZIN

Totalt 10 285 patienter med typ 2-diabetes deltog i nio dubbelblinda, kontrollerade studier av klinisk effekt och säkerhet som utfördes för att utvärdera effekterna av kanagliflozin på den glykemiska kontrollen, inklusive 5 151 patienter behandlade med kanagliflozin i kombination med metformin. Rasfördelningen var 72 % vita, 16 % asiater, 4 % svarta och 8 % andra grupper. 16 % av patienterna var latinamerikaner. Cirka 58 % av patienterna var män. Patienterna hade en övergripande medelålder på 59,6 år (intervall 21 år till 96 år), med 3 082 patienter ≥ 65 år och 510 patienter ≥ 75 år. 58 % av patienterna hade ett kroppsmasseindex (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebokontrollerade studier

Kanagliflozin studerades dubbelterapi tillsammans med metformin, dubbelterapi tillsammans med sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och en sulfonureid, trippelterapi tillsammans med metformin och pioglitazon, som tilläggsbehandling tillsammans med insulin, och som monoterapi (tabell 3). Kanagliflozin gav i allmänhet kliniskt och statistiskt signifikanta resultat ($p < 0,001$) jämfört med placebo med avseende på glykemisk kontroll, inklusive glykerat hemoglobin (HbA_{1c}), andelen patienter som uppnådde $HbA_{1c} < 7$ %, förändring från baseline av fasteplasmaglukos (FPG) och 2-timmars postprandiellt glukos (PPG). Dessutom observerades minskningar av kroppsvikt och systoliskt blodtryck jämfört med placebo.

Tabell 3: Effekter från placebokontrollerade kliniska studier^a

	Dubbelterapi tillsammans med metformin (26 veckor)		
	kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	7,94	7,95	7,96
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,79	-0,94	-0,17
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	88,7	85,4	86,7
Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)	-3,7	-4,2	-1,2
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trippelterapi tillsammans med metformin och sulfonureid (26 veckor)			
	kanagliflozin + metformin och sulfonureid		Placebo + metformin och sulfonureid (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,13	8,13	8,12
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,85	-1,06	-0,13
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	93,5	93,5	90,8
Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)	-2,1	-2,6	-0,7
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Tilläggsbehandling tillsammans med insulin^d (18 veckor)			
	kanagliflozin + insulin		Placebo + insulin (n = 565)
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	8,33	8,27	8,20
Förändring från baseline (justerat medelvärde)	-0,63	-0,72	0,01
Skillnad mot placebo (justerat genomsnitt) (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kroppsvikt			
Baseline (medelvärde) i kg	96,9	96,7	97,7
Förändring i % från baseline (justerat medelvärde)	-1,8	-2,3	0,1
Skillnad mot placebo (justerat medelvärde) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

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

^b p < 0,001 jämfört med placebo.

^c Icke relevant.

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

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

En riktad studie visade att samtidig administrering av kanagliflozin 50 mg och 150 mg doserat två gånger dagligen som dubbelterapi tillsammans med metformin gav ett kliniskt och statistiskt signifikant resultat i förhållande till placebo i glykemisk kontroll, inklusive HbA_{1c}, andelen patienter som uppnådde HbA_{1c} < 7 %, förändring från baseline-FPG och i minskad kroppsvikt enligt tabell 4.

Tabell 4: Effektsresultat från placebokontrollerad klinisk studie av kanagliflozin givet två gånger dagligen^a

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

^a Intent-to-treat-populationen med användning av sista observationen i studien.

^b p < 0,001 jämfört med placebo.

^c Icke relevant.

^d p = 0,013 jämfört med placebo.

Studier med aktiv kontroll

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

Tabell 5: Effektsresultat från kliniska studier med aktiv kontroll^a

Jämfört med glimepirid som dubbelterapi tillsammans med metformin (52 veckor)			
	kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrerat) + metformin (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Baseline (medelvärde)	7,78	7,79	7,83

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

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

^b p < 0,05.

^c Icke relevant.

^d p < 0,001.

Speciella patientgrupper

I två studier utförda med speciella patientgrupper (äldre patienter och patienter med eller med hög risk för kardiovaskulär sjukdom) lades kanagliflozin till patientens pågående stabila diabetesbehandling (kost, monoterapi eller kombinationsbehandling).

Äldre patienter

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

Fasteplasmaglukos

I fyra placebokontrollerade studier ledde behandling med kanagliflozin som monoterapi eller tilläggbehandling tillsammans med ett eller två orala glukossänkande läkemedel till genomsnittliga förändringar från baseline av FPG jämfört med placebo på -1,2 mmol/l till -1,9 mmol/l för kanagliflozin 100 mg en gång dagligen respektive -1,9 mmol/l till -2,4 mmol/l för kanagliflozin

300 mg en gång dagligen. Dessa minskningar kvarstod under hela behandlingsperioden och var nästan maximala efter den första behandlingsdagen.

Postprandiellt glukos

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

Kroppsvikt

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

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

Hjärt-kärlsäkerhet

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

Blodtryck

I en analys av fyra 26-veckors placebokontrollerade studier (n = 2 313) ledde behandling med kanagliflozin 100 mg och 300 mg en gång dagligen till genomsnittliga sänkningar av det systoliska blodtrycket på -3,9 mmHg respektive -5,3 mmHg jämfört med placebo (-0,1 mmHg), och en mindre effekt på det diastoliska blodtrycket med genomsnittliga förändringar för kanagliflozin 100 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen på -2,1 mmHg respektive -2,5 mmHg, jämfört med placebo (-0,3 mmHg). Hjärtfrekvensen förändrades inte märkbart.

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

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

METFORMIN

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

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

VOKANAMET

Bioekvivalensstudier hos friska individer visade att Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/850 mg och 150 mg/1 000 mg kombinationstabletter är bioekvivalent med samtidig administrering av motsvarande doser av kanagliflozin och metformin som separata tabletter.

Administrering av Vokanamet 150 mg/1 000 mg med mat förändrade inte den totala exponeringen av kanagliflozin. Det fanns ingen förändring i metformin AUC, men den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen hos metformin minskade med 16 % vid administrering med mat. En fördröjd tid till maximal plasmakoncentration observerades för båda substanserna (2 timmar för kanagliflozin och 1 timme för metformin) vid födointag. Dessa förändringar kommer sannolikt inte att vara kliniskt relevanta. Eftersom metformin rekommenderas att tas med mat för att minska förekomsten av gastrointestinala biverkningar rekommenderas att Vokanamet tas med mat för att minska gastrointestinal intolerabilitet som förknippas med metformin.

KANAGLIFLOZIN

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

Absorption

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

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen (V_d) vid steady-state för kanagliflozin efter en enstaka intravenös infusion till friska individer var 119 liter, vilket tyder på omfattande vävnadsdistribution. Kanagliflozin binds i hög utsträckning till proteiner i plasma (99 %), främst albumin. Proteinbindningen är oberoende av plasmakoncentrationerna av kanagliflozin. Plasmaproteinbindningen påverkas inte på något väsentligt sätt hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

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

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

Kanagliflozin avlägsnades i försumbar utsträckning av hemodialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Dessa skillnader betraktas ej som kliniskt betydelsefulla.

Äldre (≥ 65 år)

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

Pediatrisk population

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

Andra speciella patientgrupper

Farmakogenetik

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

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

METFORMIN

Absorption

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

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

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Pediatrik population

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kanagliflozin

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

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

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

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

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

Kanagliflozin ökade inte incidensen av tumörer hos han- eller honmöss i en 2-årig studie med doser på 10, 30 och 100 mg/kg. Den högsta dosen på 100 mg/kg motsvarade upp till 14 gånger den kliniska dosen 300 mg baserat på AUC-exponering. Kanagliflozin ökade incidensen av Leydigcelltumörer i

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

Metformin

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

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

Kanagliflozin/metfomin

I en studie på embryonal-/fosterutveckling hos råttor orsakade metformin ensamt (300 mg/kg/dag) frånvarande/ofullständig benbildning, medan kanagliflozin ensamt (60 mg/kg/dag) inte hade några effekter. När kanagliflozin/metformin administrerades med 60/300 mg/kg/dag (exponeringsnivå 11 respektive 13 gånger den kliniska exponeringen för kanagliflozin och metformin vid doser med 300/2 000 mg), var effekten mer uttalad jämfört med metformin ensamt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering

150 mg/1000 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talk
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlekar:

1 x 20 filmdragerade tabletter

1 x 60 filmdragerade tabletter

180 (3 x 60) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 april 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

20 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter. Del av en multipelförpackning, får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

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

vokanamet 150 mg/1000 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

20 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 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 - tabletter)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tabletter)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

ETIKETT (multipelförpackning)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

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

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipelförpackning: 180 (3 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

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

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Vokanamet 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
Vokanamet 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
Vokanamet 150 mg/850 mg filmdragerade tabletter
Vokanamet 150 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

kanagliflozin/metforminhydroklorid

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Vokanamet är och vad det används för

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

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

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

Vad är typ 2-diabetes?

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Vokanamet

Ta inte Vokanamet:

- om du är allergisk mot kanagliflozin, metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har njur- eller leverproblem
- om du har en allvarlig infektion
- om kroppen har förlorat mycket vatten (uttorkning), t.ex. genom långvarig eller allvarlig diarré, eller om du har kräkts flera gånger i följd
- om du har ett förstadium till diabetisk ketoacidosis, så kallad diabetisk pre-koma.
- om du har diabetisk ketoacidosis (en komplikation vid diabetes med högt blodsocker, snabb viktminskning, illamående eller kräkningar)
- om du nyligen har haft en hjärtinfarkt eller har allvarliga problem med blodcirkulationen, t.ex. ”chock” eller andningssvårigheter
- om du dricker för mycket alkohol (antingen varje dag eller då och då)
- om du har eller nyligen har haft hjärtsvikt.

Varningar och försiktighet

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

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

Njurfunktion

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

Var observant på biverkningar

Störning i mjölksyrabalansen (laktacidosis) är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus. Om du upplever några tecken på laktacidosis som omfattar illamående eller kräkningar, magont, uttalad svaghet, muskelkramper, oförklarlig viktnedgång, snabb andning eller känner dig frusen eller känner obehag, **sluta genast ta Vokanamet och kontakta läkare eller uppsök omgående närmaste sjukhus.** Se avsnitt 4.

Operationer och röntgenundersökningar

Tala om för din läkare att du tar Vokanamet om du kommer att genomgå:

- en operation med allmän-, ryggmärgs- eller periduralbedövning. Du kan behöva sluta ta Vokanamet under ett par dagar före och efter operationen.
- en röntgenundersökning där ett färgämne injiceras. Du kommer att behöva sluta ta Vokanamet före, eller i samband med röntgenundersökningen, och 2 eller fler dagar efter. Innan du tar Vokanamet igen bör din njurfunktion testas.

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

socker i urinen

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

Barn och ungdomar

Vokanamet rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Vokanamet

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

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

- insulin eller en sulfonureid (t.ex. glimepirid eller glipizid) mot diabetes - läkaren kan vilja minska dosen för att undvika att blodsockernivån blir för låg (hypoglykemi)
- läkemedel som används för att sänka ditt blodtryck (antihypertensiva läkemedel), inklusive diuretika (läkemedel som används för att ta bort överskottsvatten ur kroppen, också känt som vattendrivande läkemedel), eftersom detta läkemedel också kan sänka blodtrycket genom att minska nivåerna av överflödigt vatten ur kroppen. Möjliga tecken på att du förlorar för mycket vätska från kroppen listas under "Vätskebrist" i avsnitt 4.
- Johannesört (ett naturläkemedel för att behandla depression)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital (läkemedel som används för att kontrollera krampanfall)
- efavirenz eller ritonavir (läkemedel som används för behandling av HIV-infektion)
- rifampicin (ett antibiotikum som används mot tuberkulos)
- kolestyramin (ett läkemedel för att minska kolesterolnivåerna i blodet). Se avsnitt 3, "Intag av läkemedlet".
- digoxin eller digitoxin (läkemedel som används mot vissa hjärtproblem). Nivån av digoxin eller digitoxin i blodet kan behöva kontrolleras om de tas samtidigt med Vokanamet.
- dabigatran (blodförtunnande läkemedel som minskar risken för blodpropp)
- läkemedel som innehåller alkohol. Se avsnitt "Vokanamet med alkohol".
- joderade kontrastmedel (läkemedel som används vid röntgen). Se avsnitt "Operationer och röntgenundersökningar".
- cimetidin (läkemedel som används för att behandla magbesvär)
- kortikosteroider (används för att behandla en rad olika tillstånd såsom allvarlig inflammation i huden eller astma) som tas genom munnen, som en injektion eller som andas in
- beta 2-agonister (t.ex. salbutamol eller terbutalin) som används för behandling av astma.

Vokanamet med alkohol

Undvik intag av stora mängder alkohol eller läkemedel som innehåller alkohol när du tar detta läkemedel. Detta beror på att du har en ökad risk för ansamling av mjölksyra i blodet (laktacidosis) om du dricker för mycket alkohol. Detta är mer troligt om du redan fastar, är undernärd eller har leverproblem. Se avsnitt "Var observant på biverkningar" och avsnitt 4.

Graviditet och amning

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

Kanagliflozin, en av de verksamma substanserna i Vokanamet, ska inte användas under graviditet.

Tala med läkare om bästa sättet att kontrollera ditt blodsocker utan Vokanamet så snart du vet att du är gravid.

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

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

3. Hur du tar Vokanamet

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

Hur mycket man ska ta

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

Intag av läkemedlet

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

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

Kost och motion

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

Om du har tagit för stor mängd av Vokanamet

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

Om du har glömt att ta Vokanamet

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

Om du slutar att ta Vokanamet

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Sluta omedelbart ta Vokanamet och kontakta läkare eller uppsök genast närmsta sjukhus om du får någon av följande allvarliga biverkningar:

Laktacidosis (mycket ovanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- för mycket mjölksyra i blodet (laktacidosis). Detta inträffar oftare hos personer med njurproblem. Laktacidosis kan även orsakas av överdrivet alkoholintag eller långvarig fasta. Möjliga tecken på laktacidosis är:
 - illamående eller kräkningar
 - magont
 - uttalad svaghet
 - muskelkramper
 - oförklarlig viktning
 - snabb andning
 - känna sig frusen eller obehagskänsla

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

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

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

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

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

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

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

Detta kan förekomma oavsett blodsockernivåer. Läkaren kan bestämma att tillfälligt eller varaktigt stoppa behandlingen med Vokanamet.

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

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

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

Möjliga tecken på lågt blodsocker är:

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

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

Andra biverkningar när du enbart tar kanagliflozin:

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

- svampinfektion i slidan.

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

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

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

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

Ingen känd frekvens

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

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

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Vokanamet ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras vid högst 30 °C.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är kanagliflozin och metforminhydroklorid.
 - Varje 50 mg/850 mg tablett innehåller 50 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.
 - Varje 50 mg/1 000 mg tablett innehåller 50 mg kanagliflozin och 1 000 mg metforminhydroklorid.
 - Varje 150 mg/850 mg tablett innehåller 150 mg kanagliflozin och 850 mg metforminhydroklorid.
 - Varje 150 mg/1 000 mg tablett innehåller 150 mg kanagliflozin och 1000 mg metforminhydroklorid.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, hypromellos, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat
 - Filmragering:
 - 50 mg/850 mg tabletter: makrogol (3350), polyvinylalkohol, talk, titandioxid (E171), röd järnoxid (E 172) och svart järnoxid (E 172).
 - 50 mg/1 000 mg tabletter: makrogol (3350), polyvinylalkohol, talk, titandioxid (E171), gul järnoxid (E 172) och röd järnoxid (E 172).
 - 150 mg/850 mg tabletter: makrogol (3350), polyvinylalkohol, talk, titandioxid (E171) och gul järnoxid (E 172).
 - 150 mg/1 000 mg tabletter: makrogol (3350), polyvinylalkohol, talk, titandioxid (E171), röd järnoxid (E 172) och svart järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Vokanamet 50 mg/850 mg filmragerade tabletter (tabletter) är rosa, kapselformade, 20 mm långa och märkta med "CM" på ena sidan och "358" på den andra sidan.
- Vokanamet 50 mg/1 000 mg filmragerade tabletter (tabletter) är beige, kapselformade, 21 mm långa och märkta med "CM" på ena sidan och "551" på den andra sidan.
- Vokanamet 150 mg/850 mg filmragerade tabletter (tabletter) är ljusgula, kapselformade, 21 mm långa och märkta med "CM" på ena sidan och "418" på den andra sidan.
- Vokanamet 150 mg/1 000 mg filmragerade tabletter (tabletter) är lila, kapselformade, 22 mm långa och märkta med "CM" på ena sidan och "611" på den andra sidan.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

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

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-Hal-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

España

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

France

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

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}>

Övriga informationskällor

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