

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vokanamet 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vokanamet is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder met type 2-diabetes mellitus als aanvullend middel bij een dieet en lichaamsbeweging om de bloedglucoseregulatie te verbeteren:

- bij patiënten die niet voldoende onder controle zijn bij hun maximaal getolereerde doses van alleen metformine
- bij patiënten bij hun maximaal getolereerde doses van metformine in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, waaronder insuline, wanneer deze geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geven (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor beschikbare gegevens over diverse *add-on*-therapieën)
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van canagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Voor patiënten die niet voldoende onder controle zijn met metformine, bestaat de aanbevolen startdosering van Vokanamet uit een dosis canagliflozine 50 mg tweemaal daags plus de dosis van

metformine die al wordt ingenomen of de dichtstbijgelegen therapeutisch aangewezen dosis. Voor patiënten die een dosis Vokanamet verdragen die 50 mg canagliflozine bevat en die een nauwere bloedglucoseregulatie vereisen, kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags Vokanamet die 150 mg canagliflozine bevat (zie hieronder en rubriek 4.4).

Voor patiënten die overschakelen van afzonderlijke tabletten van canagliflozine en metformine

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

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

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

Men dient voorzichtig te zijn als Vokanamet met de dosis van 50 mg canagliflozine tot 150 mg canagliflozine wordt verhoogd bij patiënten met een leeftijd van ≥ 75 jaar, patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of andere patiënten voor wie de aanvankelijke diurese die door canagliflozine wordt geïnduceerd, een risico betekent (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met aantoonbare volumedepletie wordt aanbevolen deze toestand te corrigeren voordat met Vokanamet wordt begonnen (zie rubriek 4.4).

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

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) van 60 ml/min/1,73 m² tot < 90 ml/min/1,73 m² of een creatinineklaring (CrCl) van 60 ml/min tot < 90 ml/min is geen dosisaanpassing nodig.

Vokanamet mag niet worden gebruikt bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² of CrCl < 60 ml/min) vanwege de werkzame stof metformine (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Vokanamet wordt niet aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege de werkzame stof metformine (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Er is geen klinische ervaring met Vokanamet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

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

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen);
- Diabetische ketoacidose, diabetisch precoma;
- Matige en ernstige nierinsufficiëntie (patiënten met $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ of $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (zie rubrieken 4.2 en 4.4);
- Acute aandoeningen die mogelijk de nierfunctie kunnen wijzigen zoals: dehydratie, ernstige infectie, shock (zie rubriek 4.4);
- Acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals hart- of ademhalingsfalen, recent myocardinfarct, shock;
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Vokanamet is niet onderzocht bij patiënten met type 1-diabetes en gebruik bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Lactaatacidose

Lactaatacidose is een zeldzame, maar ernstige (hoge mortaliteit indien niet onmiddellijk behandeld), metabole complicatie die kan optreden als gevolg van accumulatie van metformine. Gevallen die gemeld zijn van lactaatacidose bij patiënten op metformine, zijn voornamelijk voorgevallen bij diabetici met significant nierfalen. De incidentie van lactaatacidose kan en moet worden verminderd door ook andere geassocieerde risicofactoren te evalueren, zoals diabetes die slecht onder controle is, ketose, langdurig vasten, overmatige alcoholconsumptie, leverinsufficiëntie en eventuele aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie.

Diagnose

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

Dit kan worden gevolgd door acidotische dyspneu, buikpijn, hypothermie en coma. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn verlaagde pH van het bloed, plasmalactaatgehaltes boven 5 mmol/l en een toegenomen anion-gap en verhouding lactaat/pyruvaat. Indien metabole acidose wordt vermoed, moet de behandeling met het geneesmiddel worden stopgezet en moet de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis worden opgenomen (zie rubriek 4.9). Artsen moeten de patiënten waarschuwen voor het risico op en de symptomen van lactaatacidose.

Nierfunctie

Aangezien metformine door de nieren wordt uitgescheiden, en accumulatie van metformine lactaatacidose kan versnellen, moet de $eGFR$ of creatinineklaring worden bepaald voordat de behandeling wordt opgestart en op regelmatige basis hierna:

- minstens jaarlijks bij patiënten met een normale nierfunctie
- minstens twee- tot viermaal per jaar bij patiënten met een eGFR (creatinineklaring) bij de onderste grens van normaal en bij oudere patiënten.

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

Toediening van jodiumhoudend contrastmiddel

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologische onderzoeken kan leiden tot nierfalen. Dit kan accumulatie van metformine veroorzaken wat het risico op lactaatacidose kan verhogen. Vokanamet moet worden stopgezet vóór of op het moment van het onderzoek en mag niet opnieuw worden opgestart tot 48 uur erna, en enkel nadat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en normaal bevonden is (zie rubriek 4.5).

Chirurgie

Aangezien Vokanamet metformine bevat, moet de therapie 48 uur vóór electieve chirurgie met algemene, spinale of peridurale anesthesie worden stopgezet. De therapie mag ten vroegste 48 uur na chirurgie of na het hervatten van orale voeding opnieuw worden gestart, en enkel als een normale nierfunctie is vastgesteld.

Gebruik bij patiënten met een risico op bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

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

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten voor wie een door canagliflozine geïnduceerde bloeddrukdaling een risico kan vormen, zoals patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, patiënten die antihypertensiva gebruiken met hypotensie in de voorgeschiedenis, patiënten op diuretica of oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar) (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

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

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

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

Diabetische ketoacidose

Zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA), waaronder levensbedreigende gevallen, zijn gemeld in klinische studies en postmarketing bij patiënten die werden behandeld met SGLT2-remmers, waaronder canagliflozine. Bij een aantal van deze meldingen presenteerde de aandoening zich atypisch met alleen matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of er een grotere kans is op het optreden van DKA bij hogere doses van canagliflozine.

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

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

Bij patiënten die gehospitaliseerd zijn voor grote chirurgische ingrepen of ernstige acute medische aandoeningen dient de behandeling te worden onderbroken. In beide gevallen kan de behandeling met Vokanamet opnieuw worden gestart als de toestand van de patiënt gestabiliseerd is.

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

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

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

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

Verhoogd hematocriet

Een stijging in hematocriet werd waargenomen tijdens behandeling met canagliflozine (zie rubriek 4.8); derhalve dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij patiënten met een reeds verhoogd hematocriet.

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

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

Genitale schimmelinfecties

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

Hartfalen

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

Laboratoriumonderzoek urine

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

CANAGLIFLOZINE

Farmacodynamische interacties

Diuretica

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

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

Insuline en insulinesecretagogen

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

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op canagliflozine

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

Middelen die enzymen induceren (zoals sint-janskruid [*Hypericum perforatum*], rifampicine, barbituraten, fenytoïne, carbamazepine, ritonavir, efavirenz) kunnen een verminderde blootstelling aan canagliflozine veroorzaken. Na gelijktijdige toediening van canagliflozine met rifampicine (dat

diverse actieve transporteiwitten en geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceert), werden afnames van de systemische blootstelling (*area under the curve*, AUC) aan en de piekconcentratie ($C_{\max}$) van canagliflozine waargenomen van respectievelijk 51% en 28%. Deze afnames in blootstelling aan canagliflozine kunnen de werkzaamheid verminderen.

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

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

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

Effecten van canagliflozine op andere geneesmiddelen

Digoxine

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

Dabigatran

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

Simvastatine

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

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

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

Geneesmiddel/laboratoriumtestverstoring

1,5-AG assay

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

METFORMINE

Niet aanbevolen combinaties

Alcohol

Er is een verhoogd risico op lactaatacidose bij acute alcoholintoxicatie (meer bepaald in geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie) vanwege de werkzame stof metformine van Vokanamet (zie rubriek 4.4). Alcoholconsumptie en het innemen van geneesmiddelen die alcohol bevatten, dienen te worden vermeden.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen, wat resulteert in accumulatie van metformine en een risico op lactaatacidose. Daarom moet Vokanamet worden stopgezet vóór of ten tijde van het onderzoek en mag het gedurende 48 uur erna niet opnieuw worden ingesteld, en uitsluitend nadat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en normaal bevonden is (zie rubriek 4.4).

Kationische geneesmiddelen

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

Combinaties die voorzorgen voor gebruik vereisen

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

CANAGLIFLOZINE

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van canagliflozine werd beoordeeld bij 10.285 patiënten met type 2-diabetes, waaronder 5.151 patiënten behandeld met canagliflozine in combinatie met metformine. Bovendien werd een 18 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase II-studie uitgevoerd met tweemaaldaagse toediening van een dosis (50 mg canagliflozine of 150 mg canagliflozine als *add-on*-therapie met 500 mg metformine) bij 279 patiënten, waarbij 186 patiënten werden behandeld met canagliflozine als *add-on*-therapie met metformine.

De primaire beoordeling van de veiligheid en tolerantie werd uitgevoerd in een *gepoolde* analyse (N=2.313) van vier 26 weken durende placebogecontroleerde klinische studies (monotherapie en *add-on*-therapie met metformine, metformine en een sulfonyleureumderivaat, en metformine en pioglitazon). De bijwerkingen die tijdens de behandeling het vaakst werden gemeld, waren hypoglykemie bij combinatie met insuline of een sulfonyleureumderivaat, vulvovaginale candidiasis, urineweginfectie en polyurie of pollakisurie (d.w.z. frequent urineren). Bijwerkingen die leidden tot stopzetting bij $\geq 0,5\%$ van alle met canagliflozine behandelde patiënten in deze studies waren vulvovaginale candidiasis (0,7% van de vrouwelijke patiënten) en balanitis of balanoposthitis (0,5% van de mannelijke patiënten). Aanvullende veiligheidsanalyses (met inbegrip van langetermijngegevens) van gegevens uit het hele canagliflozineprogramma (placebo- en actief gecontroleerde studies) werden uitgevoerd om gemelde bijwerkingen te beoordelen teneinde bijwerkingen vast te stellen (zie tabel 1) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 1 zijn gebaseerd op de *gepoolde* analyse van de vier hierboven beschreven 26 weken durende placebogecontroleerde studies (n=2.313). Bijwerkingen gerapporteerd tijdens wereldwijd postmarketinggebruik van canagliflozine zijn ook in deze tabel opgenomen. De onderstaande bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en Systeem/Orgaanklasse (SOK). De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen in tabelvorm (MedDRA) uit placebogecontroleerde studies^a en uit postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
zeer vaak	Hypoglykemie bij combinatie met insuline of sulfonylureumderivaat
soms	Dehydratie*
zelden	Diabetische ketoacidose**
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
soms	Duizeligheid houdingsafhankelijk*, syncope*
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
soms	Hypotensie*, orthostatische hypotensie*
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
vaak	Constipatie, dorst ^b , nausea
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
soms	Rash ^c , urticaria
niet bekend	Angio-oedeem ^d
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</i>	
soms	Botbreuk ^e
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
vaak	Polyurie of pollakisurie ^f , urineweginfectie (pyelonefritis en urosepsis zijn postmarketing gemeld) ^f
soms	Nierfalen (voornamelijk in de context van volumedepletie)
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
zeer vaak	Vulvovaginale candidiasis**, ^g
vaak	Balanitis of balanoposthitis**, ^h
<i>Onderzoeken</i>	
vaak	Dyslipidemie ⁱ , hematocriet verhoogd**, ^j
soms	Bloedcreatinine verhoogd**, ^k , bloedureum verhoogd**, ^l , bloedkalium verhoogd**, ^m , bloedfosfaat verhoogd ⁿ

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

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

In de specifieke cardiovasculaire studie, waarin patiënten in het algemeen ouder waren en een hoger percentage aan diabetescomplicaties hadden, waren de incidenties van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie 2,8% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags, 4,6% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags en 1,9% met placebo.

Om de risicofactoren voor deze bijwerkingen na te gaan, werd een uitgebreidere *gepoolde* analyse uitgevoerd van patiënten (N=9.439) uit acht gecontroleerde fase III-studies met beide doses van canagliflozine. In deze *gepoolde* analyse hadden patiënten op lisdiuretica, patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² en patiënten van ≥ 75 jaar in het algemeen hogere incidenties van deze bijwerkingen. Voor patiënten op lisdiuretica waren de incidenties 3,2% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 8,8% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 4,7% in de controlegroep. Voor patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² of CrCl 30 tot < 60 ml/min waren de incidenties 4,8% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 8,1% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 2,6% in de controlegroep. Bij patiënten van ≥ 75 jaar waren de incidenties 4,9% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 8,7% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 2,6% in de controlegroep (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

In de specifieke cardiovasculaire studie en de uitgebreidere *gepoolde* analyse was het aantal stopzettingen als gevolg van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie en ernstige bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie bij canagliflozine niet verhoogd.

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

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

Genitale schimmelinfecties

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

Candida-balanitis of -balanoposthitis werd gemeld bij respectievelijk 4,2% en 3,7% van de mannelijke patiënten die werden behandeld met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 0,6% bij mannelijke patiënten behandeld met placebo. Onder mannelijke patiënten die canagliflozine gebruikten, had 0,9% meer dan één infectie. In totaal stopte 0,5% van de mannelijke patiënten met canagliflozine vanwege candida-balanitis of -balanoposthitis. In zeldzame gevallen werd phimosis gemeld en werd er circumcisie uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Urineweginfecties

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

Botbreuk

In een cardiovasculaire studie van 4.327 patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of een hoog risico hierop, waren de incidentiecijfers van botbreuk 1,6, 1,6 en 1,1 per 100 patiëntjaren van blootstelling aan respectievelijk canagliflozine 100 mg, 300 mg, en placebo, waarbij de onevenwichtigheid in breuken aanvankelijk optrad binnen de eerste 26 weken van therapie. In andere type 2-diabetes studies met canagliflozine, waarin een algemene diabetespopulatie van ongeveer 5.800 patiënten werd gerekruteerd, werd geen verschil in het risico op breuken waargenomen vergeleken met controle. Na 104 weken van behandeling beïnvloedde canagliflozine de botdichtheid niet negatief.

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

In een *gepoolde* analyse van acht placebogecontroleerde en actief gecontroleerde studies was het veiligheidsprofiel van canagliflozine bij oudere patiënten in het algemeen consistent met dat bij jongere patiënten. Patiënten van ≥ 75 jaar hadden een hogere incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (zoals houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie), met incidenties van 4,9%, 8,7% en 2,6% met respectievelijk 100 mg canagliflozine eenmaal daags, 300 mg canagliflozine eenmaal daags en in de controlegroep. Afnames van de eGFR (-3,6% en

-5,2%) werden gemeld met respectievelijk 100 mg canagliflozine en 300 mg canagliflozine, tegenover -3,0% in de controlegroep (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Metformine

Tabel 2 geeft de bijwerkingen volgens SOK en volgens frequentie categorie die gerapporteerd zijn bij patiënten die metformine kregen als monotherapie en die niet zijn waargenomen bij patiënten die canagliflozine kregen. Frequentie categorieën zijn gebaseerd op informatie die beschikbaar is uit de Samenvatting van de productkenmerken van metformine.

Tabel 2: De frequentie van bijwerkingen van metformine vastgesteld uit klinische studie- en postmarketinggegevens

Systeem/ orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
zeer zelden	Lactatacidose, vitamine B ₁₂ -deficiëntie ^a
Zenuwstelselaandoeningen	
vaak	Smaakstoornis
Maagdarmsstelselaandoeningen	
zeer vaak	Gastro-intestinale symptomen ^b
Huid- en onderhuidaandoeningen	
zeer zelden	Erytheem, pruritus, urticaria
Lever- en galaandoeningen	
zeer zelden	Afwijkende leverfunctietestwaarden, hepatitis

^a Langdurige behandeling met metformine werd geassocieerd met een daling van de absorptie van vitamine B₁₂ wat in zeer zeldzame gevallen kan leiden tot klinisch significante vitamine B₁₂-deficiëntie (bijvoorbeeld megaloblastaire anemie).

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Canagliflozine

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

Metformine

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

Behandeling

In het geval van een overdosering van Vokanamet is het verstandig de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het maag-darmkanaal verwijderen,

klinische monitoring toepassen en klinische maatregelen nemen, al naargelang de klinische status van de patiënt vereist. De doeltreffendste methode om lactaat en metformine te verwijderen, is hemodialyse. Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd tijdens een 4 uur durende hemodialyse. Canagliflozine is naar verwachting niet dialyseerbaar door peritoneaaldialysesessie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

CANAGLIFLOZINE

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

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

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

METFORMINE

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

Metformine kan via drie mechanismen werken:

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

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

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

Farmacodynamische effecten van canagliflozine

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

CANAGLIFLOZINE

In totaal namen 10.285 patiënten met type 2-diabetes deel aan negen dubbelblinde gecontroleerde klinische studies naar de werkzaamheid en de veiligheid, uitgevoerd om de effecten van canagliflozine op de bloedglucoseregulatie te onderzoeken, waaronder 5.151 patiënten behandeld met canagliflozine in combinatie met metformine. De etnische verdeling van de patiënten die canagliflozine kregen, was 72% blank, 16% Aziatisch, 4% zwart en 8% overig. 16% van de patiënten was van Latijns-Amerikaanse afkomst. Ongeveer 58% van de patiënten was man. Over het geheel genomen was de gemiddelde leeftijd 59,6 jaar (*range* 21 jaar tot 96 jaar), waarvan 3.082 patiënten met een leeftijd van ≥ 65 jaar en 510 patiënten van ≥ 75 jaar. 58% van de patiënten had een *body mass index* (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebogecontroleerde studies

Canagliflozine werd onderzocht in duotherapie met metformine, in duotherapie met een sulfonylureumderivaat, in tripletherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat, in tripletherapie met metformine en pioglitazon, als *add-on*-therapie met insuline en als monotherapie (tabel 3). In het algemeen veroorzaakte canagliflozine klinisch en statistisch significante ($p < 0,001$) resultaten ten opzichte van placebo wat betreft de bloedglucoseregulatie, waaronder geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}), het percentage patiënten dat een $HbA_{1c} < 7\%$ bereikte, verandering in nuchtere plasmaglucozewaarde (FPG) vanaf *baseline* en 2-uur postprandiaal glucose (PPG). Daarnaast werden afnames van het lichaamsgewicht en van de systolische bloeddruk waargenomen ten opzichte van placebo.

Tabel 3: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit placebogecontroleerde klinische studies^a

Duotherapie met metformine (26 weken)			
	Canagliflozine + metformine		Placebo + metformine (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	7,94	7,95	7,96
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,79	-0,94	-0,17
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N.v.t. ^c
% patiënten dat HbA _{1c} < 7% bereikte	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Lichaamsgewicht			
Baseline (gemiddelde) in kg	88,7	85,4	86,7
% verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-3,7	-4,2	-1,2
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N.v.t. ^c
Tripletherapie met metformine en sulfonylureumderivaat (26 weken)			
	Canagliflozine + metformine en sulfonylureumderivaat		Placebo + metformine en sulfonylureum-derivaat (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,13	8,13	8,12
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,85	-1,06	-0,13
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N.v.t. ^c
% patiënten dat HbA _{1c} < 7% bereikte	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Lichaamsgewicht			
Baseline (gemiddelde) in kg	93,5	93,5	90,8
% verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-2,1	-2,6	-0,7
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N.v.t. ^c
Add-on-therapie bij insuline ^d (18 weken)			
	Canagliflozine + insuline		Placebo + insuline (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,33	8,27	8,20

Verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,63	-0,72	0,01
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N.v.t. ^c
% patiënten dat HbA _{1c} < 7% bereikte	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Lichaamsgewicht			
<i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg	96,9	96,7	97,7
% verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-1,8	-2,3	0,1
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (97,5%-BI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N.v.t. ^c

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

^b p<0,001 t.o.v. placebo.

^c N.v.t.: niet van toepassing

^d Canagliflozine als *add-on*-therapie bij insuline (met of zonder andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen).

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

Een specifieke studie toonde aan dat gelijktijdige toediening van een tweemaaldaagse dosis van 50 mg en 150 mg canagliflozine als duotherapie met metformine leidde tot klinisch en statistisch significante resultaten vergeleken met placebo in glykemische controle, waaronder HbA_{1c}, het percentage van patiënten dat een HbA_{1c} < 7% bereikte, verandering van FPG ten opzichte van *baseline*, en in vermindering van lichaamsgewicht zoals getoond in tabel 4.

Tabel 4: Werkzaamheidsgegevens van een placebogecontroleerde klinische studie van canagliflozine tweemaal daags gedoseerd^a

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

^a *Intent-to-treat* populatie met gebruik van de laatste waarneming in de studie

^b p<0,001 vergeleken met placebo.

^c niet van toepassing.

^d p=0,013 vergeleken met placebo.

Actief gecontroleerde studies

Canagliflozine werd vergeleken met glimepiride als duotherapie met metformine en vergeleken met sitagliptine als tripletherapie met metformine en een sulfonyleureumderivaat (tabel 5). In vergelijking

met glimepiride veroorzaakte 100 mg canagliflozine eenmaal daags als duotherapie met metformine vergelijkbare afnames van HbA_{1c} ten opzichte van *baseline* en 300 mg veroorzaakte superieure ($p < 0,05$) afnames van de HbA_{1c}, hetgeen een bewijs is van non-inferioriteit. Een lager percentage van patiënten behandeld met 100 mg canagliflozine eenmaal daags (5,6%) en 300 mg canagliflozine eenmaal daags (4,9%) had minstens één episode/voorval van hypoglykemie over een periode van 52 behandelweken in vergelijking met de groep behandeld met glimepiride (34,2%). In een studie waarin 300 mg canagliflozine eenmaal daags werd vergeleken met 100 mg sitagliptine in tripletherapie met metformine en een sulfonyleureumderivaat, toonde canagliflozine een non-inferieure ($p < 0,05$) en een superieure ($p < 0,05$) afname in HbA_{1c} in vergelijking met sitagliptine. De incidentie van hypoglykemie-episodes of -voorvallen met 300 mg canagliflozine eenmaal daags en 100 mg sitagliptine was respectievelijk 40,7% en 43,2%. In vergelijking met zowel glimepiride als sitagliptine werden significante verbeteringen van het lichaamsgewicht en afnames van de systolische bloeddruk gezien.

Tabel 5: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit actief gecontroleerde klinische studies^a

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

-
- ^a *Intent-to-treat* populatie met gebruik van de laatste waarneming in de studie voorafgaande aan *rescue therapy* voor bloedglucoseregulatie.
- ^b $p < 0,05$.
- ^c N.v.t.: niet van toepassing.
- ^d $p < 0,001$.

Bijzondere populaties

In twee studies die bij bijzondere populaties zijn uitgevoerd (oudere patiënten en patiënten met (een groot risico op) een cardiovasculaire aandoening), werd canagliflozine toegevoegd aan de huidige stabiele diabetesbehandelingen van de patiënten (dieet, monotherapie of combinatietherapie).

Oudere patiënten

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

Nuchtere plasmaglucose

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

Postprandiale glucose

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

Lichaamsgewicht

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

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

Cardiovasculaire veiligheid

In de fase II en III klinische studies met 9.632 patiënten met type 2-diabetes werd een van tevoren gespecificeerde interim meta-analyse uitgevoerd naar voorvallen die waren beoordeeld als grote cardiovasculaire voorvallen. Hierin hadden 4.327 patiënten (44,9%) een cardiovasculaire aandoening of een hoog risico op een cardiovasculaire aandoening. Zij nemen deel aan een nog lopende cardiovasculaire studie. De *hazard ratio* voor het samengestelde primaire eindpunt (tijd tot een *event* van cardiovasculaire sterfte, niet-fatale beroerte, niet-fataal myocardinfarct en onstabiele angina pectoris waarvoor hospitalisatie nodig was) was voor canagliflozine (beide doses *gepooled*) *versus* de gecombineerde actieve en placebocontrolegroepen 0,91 (95%-BI: 0,68; 1,22). Daarom was er geen bewijs van een toename in cardiovasculair risico met canagliflozine ten opzichte van de comparators. De *hazard ratios* voor de doses van 100 mg en 300 mg canagliflozine eenmaal daags waren vergelijkbaar.

Bloeddruk

In een analyse van vier 26 wekende durende placebogecontroleerde studies (N=2.313) resulteerde behandeling met 100 mg en 300 mg canagliflozine eenmaal daags in gemiddelde verlagingen van de systolische bloeddruk van respectievelijk -3,9 mmHg en -5,3 mmHg, tegenover -0,1 mmHg bij placebo, en in een geringer effect op de diastolische bloeddruk, met gemiddelde veranderingen voor 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags van respectievelijk -2,1 mmHg en -2,5 mmHg, tegenover -0,3 mmHg voor placebo. Er was geen noemenswaardige verandering in de hartfrequentie.

Patiënten met baseline $HbA_{1c} > 10\%$ tot $\leq 12\%$

Een substudie bij patiënten met een *baseline* HbA_{1c} van $> 10\%$ tot $\leq 12\%$, met canagliflozine als monotherapie, resulteerde in verlagingen in HbA_{1c} ten opzichte van *baseline* (niet gecorrigeerd voor placebo) van respectievelijk -2,13% en -2,56% voor 100 mg en 300 mg canagliflozine eenmaal daags.

METFORMINE

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

- een significante daling van het absolute risico van diabetes-gerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) *versus* alleen een dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0023$, en *versus* de gecombineerde sulfonylureumderivaat- en insulinemonotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0034$
- een significante daling van het absolute risico van diabetes-gerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen een dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,017$
- een significante daling van het absolute risico van algemene mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren *versus* alleen een dieet 20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren, ($p=0,011$), en *versus* de gecombineerde sulfonylureumderivaat- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,021$)
- een significante daling van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen een dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,01$).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

VOKANAMET

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

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

CANAGLIFLOZINE

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

Absorptie

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

Distributie

Het gemiddelde *steady-state* distributievolume (V_d) van canagliflozine na een eenmalige intraveneuze infusie bij gezonde personen was 119 liter. Dit geeft aan dat er een uitgebreide weefseldistributie is. Canagliflozine wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (99%), voornamelijk aan albumine. De eiwitbinding is onafhankelijk van de plasmaconcentraties van canagliflozine. De plasma-eiwitbinding wordt niet in relevante mate veranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie.

Biotransformatie

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

In *in-vitro*-studies veroorzaakte canagliflozine in hogere dan therapeutische concentraties noch remming van cytochroom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, of CYP2E1, CYP2B6,

CYP2C8, CYP2C9, noch inductie van CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* werd geen klinisch relevant effect geconstateerd van CYP3A4 (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

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

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

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

Bijzondere populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd door hemodialyse.

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Deze verschillen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Ouderen ($\geq$ 65 jaar oud)

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de farmacokinetische kenmerken van canagliflozine bij pediatrische patiënten.

Andere bijzondere populaties

Farmacogenetica

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

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

METFORMINE

Absorptie

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

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

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Canagliflozine

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

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

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

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

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

In een onderzoek van twee jaar met doses van 10, 30 en 100 mg/kg veroorzaakte canagliflozine geen verhoging van de incidentie van tumoren bij mannelijke en vrouwelijke muizen. De hoogste dosis van 100 mg/kg leverde een dosis van 14 maal de klinische dosis van 300 mg, op basis van de AUC-blootstelling. Canagliflozine verhoogde de incidentie van Leydig-celtumoren in de testes bij mannelijke ratten bij alle geteste doses (10, 30 en 100 mg/kg); de laagste dosis van 10 mg/kg is ongeveer 1,5 maal de klinische dosis van 300 mg, op basis van de AUC-blootstelling. De hogere doses van canagliflozine (100 mg/kg) veroorzaakten bij mannelijke en vrouwelijke ratten een verhoogde incidentie van feochromocytomen en tumoren van de niertubuli. Op basis van de AUC-blootstelling is de NOEL van 30 mg/kg/dag voor feochromocytomen en tumoren van de niertubuli ongeveer 4,5 maal de blootstelling bij de dagelijkse klinische dosis van 300 mg. Op basis van preklinische en klinische

mechanistische studies worden Leydig-celtumoren, tumoren van de niertubuli en feochromocytomen beschouwd als specifiek voor de rat. Door canagliflozine geïnduceerde tumoren van de niertubuli en feochromocytomen bij ratten blijken te worden veroorzaakt door malabsorptie van koolhydraten als gevolg van remmende activiteit van canagliflozine op SGLT1 in de darm bij ratten; mechanistisch klinisch onderzoek heeft bij mensen geen koolhydraatmalabsorptie aangetoond bij doses van canagliflozine tot 2 maal de maximale aanbevolen klinische dosis. De Leydig-celtumoren worden in verband gebracht met een toename van luteïniserend hormoon (LH), een bekend mechanisme van vorming van Leydig-celtumoren bij ratten. In een 12 weken durende klinische studie nam ongestimuleerd LH niet toe bij mannelijke patiënten die werden behandeld met canagliflozine.

Metformine

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

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

Canagliflozine/Metformine

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Croscarmellosextrium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

50 mg/850 mg:
Macrogol 3350
Polyvinylalcohol
Talk
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootten:

1 x 20 filmomhulde tabletten

1 x 60 filmomhulde tabletten

180 (3 x 60) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

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

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

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening: 23 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vokanamet is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder met type 2-diabetes mellitus als aanvullend middel bij een dieet en lichaamsbeweging om de bloedglucoseregulatie te verbeteren:

- bij patiënten die niet voldoende onder controle zijn bij hun maximaal getolereerde doses van alleen metformine
- bij patiënten bij hun maximaal getolereerde doses van metformine in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, waaronder insuline, wanneer deze geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geven (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor beschikbare gegevens over diverse *add-on*-therapieën)
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van canagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Voor patiënten die niet voldoende onder controle zijn met metformine, bestaat de aanbevolen startdosering van Vokanamet uit een dosis canagliflozine 50 mg tweemaal daags plus de dosis van

metformine die al wordt ingenomen of de dichtstbijgelegen therapeutisch aangewezen dosis. Voor patiënten die een dosis Vokanamet verdragen die 50 mg canagliflozine bevat en die een nauwere bloedglucoseregulatie vereisen, kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags Vokanamet die 150 mg canagliflozine bevat (zie hieronder en rubriek 4.4).

Voor patiënten die overschakelen van afzonderlijke tabletten van canagliflozine en metformine

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

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

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

Men dient voorzichtig te zijn als Vokanamet met de dosis van 50 mg canagliflozine tot 150 mg canagliflozine wordt verhoogd bij patiënten met een leeftijd van ≥ 75 jaar, patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of andere patiënten voor wie de aanvankelijke diurese die door canagliflozine wordt geïnduceerd, een risico betekent (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met aantoonbare volumedepletie wordt aanbevolen deze toestand te corrigeren voordat met Vokanamet wordt begonnen (zie rubriek 4.4).

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

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) van 60 ml/min/1,73 m² tot < 90 ml/min/1,73 m² of een creatinineklaring (CrCl) van 60 ml/min tot < 90 ml/min is geen dosisaanpassing nodig.

Vokanamet mag niet worden gebruikt bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² of CrCl < 60 ml/min) vanwege de werkzame stof metformine (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Vokanamet wordt niet aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege de werkzame stof metformine (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Er is geen klinische ervaring met Vokanamet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

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

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen);
- Diabetische ketoacidose, diabetisch precoma;
- Matige en ernstige nierinsufficiëntie (patiënten met $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ of $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (zie rubrieken 4.2 en 4.4);
- Acute aandoeningen die mogelijk de nierfunctie kunnen wijzigen zoals: dehydratie, ernstige infectie, shock (zie rubriek 4.4);
- Acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals hart- of ademhalingsfalen, recent myocardinfarct, shock;
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Vokanamet is niet onderzocht bij patiënten met type 1-diabetes en gebruik bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Lactaatacidose

Lactaatacidose is een zeldzame, maar ernstige (hoge mortaliteit indien niet onmiddellijk behandeld), metabole complicatie die kan optreden als gevolg van accumulatie van metformine. Gevallen die gemeld zijn van lactaatacidose bij patiënten op metformine, zijn voornamelijk voorgevallen bij diabetici met significant nierfalen. De incidentie van lactaatacidose kan en moet worden verminderd door ook andere geassocieerde risicofactoren te evalueren, zoals diabetes die slecht onder controle is, ketose, langdurig vasten, overmatige alcoholconsumptie, leverinsufficiëntie en eventuele aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie.

Diagnose

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

Dit kan worden gevolgd door acidotische dyspneu, buikpijn, hypothermie en coma. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn verlaagde pH van het bloed, plasmalactaatgehaltes boven 5 mmol/l en een toegenomen anion-gap en verhouding lactaat/pyruvaat. Indien metabole acidose wordt vermoed, moet de behandeling met het geneesmiddel worden stopgezet en moet de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis worden opgenomen (zie rubriek 4.9). Artsen moeten de patiënten waarschuwen voor het risico op en de symptomen van lactaatacidose.

Nierfunctie

Aangezien metformine door de nieren wordt uitgescheiden, en accumulatie van metformine lactaatacidose kan versnellen, moet de $eGFR$ of creatinineklaring worden bepaald voordat de behandeling wordt opgestart en op regelmatige basis hierna:

- minstens jaarlijks bij patiënten met een normale nierfunctie
- minstens twee- tot viermaal per jaar bij patiënten met een eGFR (creatinineklaring) bij de onderste grens van normaal en bij oudere patiënten.

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

Toediening van jodiumhoudend contrastmiddel

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologische onderzoeken kan leiden tot nierfalen. Dit kan accumulatie van metformine veroorzaken wat het risico op lactaatacidose kan verhogen. Vokanamet moet worden stopgezet vóór of op het moment van het onderzoek en mag niet opnieuw worden opgestart tot 48 uur erna, en enkel nadat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en normaal bevonden is (zie rubriek 4.5).

Chirurgie

Aangezien Vokanamet metformine bevat, moet de therapie 48 uur vóór electieve chirurgie met algemene, spinale of peridurale anesthesie worden stopgezet. De therapie mag ten vroegste 48 uur na chirurgie of na het hervatten van orale voeding opnieuw worden gestart, en enkel als een normale nierfunctie is vastgesteld.

Gebruik bij patiënten met een risico op bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

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

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten voor wie een door canagliflozine geïnduceerde bloeddrukdaling een risico kan vormen, zoals patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, patiënten die antihypertensiva gebruiken met hypotensie in de voorgeschiedenis, patiënten op diuretica of oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar) (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

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

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

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

Diabetische ketoacidose

Zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA), waaronder levensbedreigende gevallen, zijn gemeld in klinische studies en postmarketing bij patiënten die werden behandeld met SGLT2-remmers, waaronder canagliflozine. Bij een aantal van deze meldingen presenteerde de aandoening zich atypisch met alleen matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of er een grotere kans is op het optreden van DKA bij hogere doses van canagliflozine.

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

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

Bij patiënten die gehospitaliseerd zijn voor grote chirurgische ingrepen of ernstige acute medische aandoeningen dient de behandeling te worden onderbroken. In beide gevallen kan de behandeling met Vokanamet opnieuw worden gestart als de toestand van de patiënt gestabiliseerd is.

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

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

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

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

Verhoogd hematocriet

Een stijging in hematocriet werd waargenomen tijdens behandeling met canagliflozine (zie rubriek 4.8); derhalve dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij patiënten met een reeds verhoogd hematocriet.

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

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

Genitale schimmelinfecties

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

Hartfalen

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

Laboratoriumonderzoek urine

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

CANAGLIFLOZINE

Farmacodynamische interacties

Diuretica

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

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

Insuline en insulinesecretagogen

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

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op canagliflozine

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

Middelen die enzymen induceren (zoals sint-janskruid [*Hypericum perforatum*], rifampicine, barbituraten, fenytoïne, carbamazepine, ritonavir, efavirenz) kunnen een verminderde blootstelling aan canagliflozine veroorzaken. Na gelijktijdige toediening van canagliflozine met rifampicine (dat

diverse actieve transporteiwitten en geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceert), werden afnames van de systemische blootstelling (*area under the curve*, AUC) aan en de piekconcentratie ($C_{\max}$) van canagliflozine waargenomen van respectievelijk 51% en 28%. Deze afnames in blootstelling aan canagliflozine kunnen de werkzaamheid verminderen.

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

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

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

Effecten van canagliflozine op andere geneesmiddelen

Digoxine

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

Dabigatran

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

Simvastatine

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

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

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

Geneesmiddel/laboratoriumtestverstoring

1,5-AG assay

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

METFORMINE

Niet aanbevolen combinaties

Alcohol

Er is een verhoogd risico op lactaatacidose bij acute alcoholintoxicatie (meer bepaald in geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie) vanwege de werkzame stof metformine van Vokanamet (zie rubriek 4.4). Alcoholconsumptie en het innemen van geneesmiddelen die alcohol bevatten, dienen te worden vermeden.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen, wat resulteert in accumulatie van metformine en een risico op lactaatacidose. Daarom moet Vokanamet worden stopgezet vóór of ten tijde van het onderzoek en mag het gedurende 48 uur erna niet opnieuw worden ingesteld, en uitsluitend nadat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en normaal bevonden is (zie rubriek 4.4).

Kationische geneesmiddelen

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

Combinaties die voorzorgen voor gebruik vereisen

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

CANAGLIFLOZINE

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van canagliflozine werd beoordeeld bij 10.285 patiënten met type 2-diabetes, waaronder 5.151 patiënten behandeld met canagliflozine in combinatie met metformine. Bovendien werd een 18 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase II-studie uitgevoerd met tweemaaldaagse toediening van een dosis (50 mg canagliflozine of 150 mg canagliflozine als *add-on*-therapie met 500 mg metformine) bij 279 patiënten, waarbij 186 patiënten werden behandeld met canagliflozine als *add-on*-therapie met metformine.

De primaire beoordeling van de veiligheid en tolerantie werd uitgevoerd in een *gepoolde* analyse (N=2.313) van vier 26 weken durende placebogecontroleerde klinische studies (monotherapie en *add-on*-therapie met metformine, metformine en een sulfonyleureumderivaat, en metformine en pioglitazon). De bijwerkingen die tijdens de behandeling het vaakst werden gemeld, waren hypoglykemie bij combinatie met insuline of een sulfonyleureumderivaat, vulvovaginale candidiasis, urineweginfectie en polyurie of pollakisurie (d.w.z. frequent urineren). Bijwerkingen die leidden tot stopzetting bij $\geq 0,5\%$ van alle met canagliflozine behandelde patiënten in deze studies waren vulvovaginale candidiasis (0,7% van de vrouwelijke patiënten) en balanitis of balanoposthitis (0,5% van de mannelijke patiënten). Aanvullende veiligheidsanalyses (met inbegrip van langetermijngegevens) van gegevens uit het hele canagliflozineprogramma (placebo- en actief gecontroleerde studies) werden uitgevoerd om gemelde bijwerkingen te beoordelen teneinde bijwerkingen vast te stellen (zie tabel 1) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 1 zijn gebaseerd op de *gepoolde* analyse van de vier hierboven beschreven 26 weken durende placebogecontroleerde studies (n=2.313). Bijwerkingen gerapporteerd tijdens wereldwijd postmarketing gebruik van canagliflozine zijn ook in deze tabel opgenomen. De onderstaande bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en Systeem/Orgaanklasse (SOK). De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen in tabelvorm (MedDRA) uit placebogecontroleerde studies^a en uit postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
zeer vaak	Hypoglykemie bij combinatie met insuline of sulfonylureumderivaat
soms	Dehydratie*
zelden	Diabetische ketoacidose**
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
soms	Duizeligheid houdingsafhankelijk*, syncope*
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
soms	Hypotensie*, orthostatische hypotensie*
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
vaak	Constipatie, dorst ^b , nausea
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
soms	Rash ^c , urticaria
niet bekend	Angio-oedeem ^d
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
soms	Botbreuk ^e
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
vaak	Polyurie of pollakisurie ^f , urineweginfectie (pyelonefritis en urosepsis zijn postmarketing gemeld) ^f
soms	Nierfalen (voornamelijk in de context van volumedepletie)
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
zeer vaak	Vulvovaginale candidiasis** ^g
vaak	Balanitis of balanoposthitis** ^h
<i>Onderzoeken</i>	
vaak	Dyslipidemie ⁱ , hematocriet verhoogd** ^j
soms	Bloedcreatinine verhoogd** ^k , bloedureum verhoogd** ^l , bloedkalium verhoogd** ^m , bloedsfosfaat verhoogd ⁿ

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

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

In de specifieke cardiovasculaire studie, waarin patiënten in het algemeen ouder waren en een hoger percentage aan diabetescomplicaties hadden, waren de incidenties van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie 2,8% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags, 4,6% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags en 1,9% met placebo.

Om de risicofactoren voor deze bijwerkingen na te gaan, werd een uitgebreidere *gepoolde* analyse uitgevoerd van patiënten (N=9.439) uit acht gecontroleerde fase III-studies met beide doses van canagliflozine. In deze *gepoolde* analyse hadden patiënten op lisdiuretica, patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² en patiënten van ≥ 75 jaar in het algemeen hogere incidenties van deze bijwerkingen. Voor patiënten op lisdiuretica waren de incidenties 3,2% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 8,8% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 4,7% in de controlegroep. Voor patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² of CrCl 30 tot < 60 ml/min waren de incidenties 4,8% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 8,1% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 2,6% in de controlegroep. Bij patiënten van ≥ 75 jaar waren de incidenties 4,9% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 8,7% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 2,6% in de controlegroep (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

In de specifieke cardiovasculaire studie en de uitgebreidere *gepoolde* analyse was het aantal stopzettingen als gevolg van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie en ernstige bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie bij canagliflozine niet verhoogd.

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

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

Genitale schimmelinfecties

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

Candida-balanitis of -balanoposthitis werd gemeld bij respectievelijk 4,2% en 3,7% van de mannelijke patiënten die werden behandeld met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 0,6% bij mannelijke patiënten behandeld met placebo. Onder mannelijke patiënten die canagliflozine gebruikten, had 0,9% meer dan één infectie. In totaal stopte 0,5% van de mannelijke patiënten met canagliflozine vanwege candida-balanitis of -balanoposthitis. In zeldzame gevallen werd phimosis gemeld en werd er circumcisie uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Urineweginfecties

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

Botbreuk

In een cardiovasculaire studie van 4.327 patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of een hoog risico hierop, waren de incidentiecijfers van botbreuk 1,6, 1,6 en 1,1 per 100 patiëntjaren van blootstelling aan respectievelijk canagliflozine 100 mg, 300 mg, en placebo, waarbij de onevenwichtigheid in breuken aanvankelijk optrad binnen de eerste 26 weken van therapie. In andere type 2-diabetes studies met canagliflozine, waarin een algemene diabetespopulatie van ongeveer 5.800 patiënten werd gerekruteerd, werd geen verschil in het risico op breuken waargenomen vergeleken met controle. Na 104 weken van behandeling beïnvloedde canagliflozine de botdichtheid niet negatief.

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

In een *gepoolde* analyse van acht placebogecontroleerde en actief gecontroleerde studies was het veiligheidsprofiel van canagliflozine bij oudere patiënten in het algemeen consistent met dat bij jongere patiënten. Patiënten van ≥ 75 jaar hadden een hogere incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (zoals houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie), met incidenties van 4,9%, 8,7% en 2,6% met respectievelijk 100 mg canagliflozine eenmaal daags, 300 mg canagliflozine eenmaal daags en in de controlegroep. Afnames van de eGFR (-3,6% en -5,2%) werden gemeld met respectievelijk 100 mg canagliflozine en 300 mg canagliflozine, tegenover -3,0% in de controlegroep (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Metformine

Tabel 2 geeft de bijwerkingen volgens SOK en volgens frequentie categorie die gerapporteerd zijn bij patiënten die metformine kregen als monotherapie en die niet zijn waargenomen bij patiënten die canagliflozine kregen. Frequentie categorieën zijn gebaseerd op informatie die beschikbaar is uit de Samenvatting van de productkenmerken van metformine.

Tabel 2: De frequentie van bijwerkingen van metformine vastgesteld uit klinische studie- en postmarketinggegevens

Systeem/ orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
zeer zelden	Lactatacidose, vitamine B ₁₂ -deficiëntie ^a
Zenuwstelselaandoeningen	
vaak	Smaakstoornis
Maag-darmstelselaandoeningen	
zeer vaak	Gastro-intestinale symptomen ^b
Huid- en onderhuidaandoeningen	
zeer zelden	Erytheem, pruritus, urticaria
Lever- en galaandoeningen	
zeer zelden	Afwijkende leverfunctietestwaarden, hepatitis

^a Langdurige behandeling met metformine werd geassocieerd met een daling van de absorptie van vitamine B₁₂ wat in zeer zeldzame gevallen kan leiden tot klinisch significante vitamine B₁₂-deficiëntie (bijvoorbeeld megaloblastaire anemie).

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Canagliflozine

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

Metformine

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

Behandeling

In het geval van een overdosering van Vokanamet is het verstandig de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het maag-darmkanaal verwijderen, klinische monitoring toepassen en klinische maatregelen nemen, al naargelang de klinische status van de patiënt vereist. De doeltreffendste methode om lactaat en metformine te verwijderen, is

hemodialyse. Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd tijdens een 4 uur durende hemodialyse. Canagliflozine is naar verwachting niet dialyseerbaar door peritoneaaldialysesessie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

CANAGLIFLOZINE

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

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

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

METFORMINE

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

Metformine kan via drie mechanismen werken:

- door het verlagen van de glucosevorming in de lever, door de gluconeogenese en de glucogenolyse te remmen

- in spieren, door de insulinegevoeligheid te verhogen, waardoor de perifere glucose-opname en het perifere glucosegebruik worden verbeterd
- en door de absorptie van glucose in de darmen te vertragen.

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

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

Farmacodynamische effecten van canagliflozine

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

CANAGLIFLOZINE

In totaal namen 10.285 patiënten met type 2-diabetes deel aan negen dubbelblinde gecontroleerde klinische studies naar de werkzaamheid en de veiligheid, uitgevoerd om de effecten van canagliflozine op de bloedglucoseregulatie te onderzoeken, waaronder 5.151 patiënten behandeld met canagliflozine in combinatie met metformine. De etnische verdeling van de patiënten die canagliflozine kregen, was 72% blank, 16% Aziatisch, 4% zwart en 8% overig. 16% van de patiënten was van Latijns-Amerikaanse afkomst. Ongeveer 58% van de patiënten was man. Over het geheel genomen was de gemiddelde leeftijd 59,6 jaar (*range* 21 jaar tot 96 jaar), waarvan 3.082 patiënten met een leeftijd van ≥ 65 jaar en 510 patiënten van ≥ 75 jaar. 58% van de patiënten had een *body mass index* (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebogecontroleerde studies

Canagliflozine werd onderzocht in duotherapie met metformine, in duotherapie met een sulfonylureumderivaat, in tripletherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat, in tripletherapie met metformine en pioglitazon, als *add-on*-therapie met insuline en als monotherapie

(tabel 3). In het algemeen veroorzaakte canagliflozine klinisch en statistisch significante ($p < 0,001$) resultaten ten opzichte van placebo wat betreft de bloedglucoseregulatie, waaronder geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}), het percentage patiënten dat een $HbA_{1c} < 7\%$ bereikte, verandering in nuchtere plasmaglucozewaarde (FPG) vanaf *baseline* en 2-uur postprandiaal glucose (PPG). Daarnaast werden afnames van het lichaamsgewicht en van de systolische bloeddruk waargenomen ten opzichte van placebo.

Tabel 3: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit placebogecontroleerde klinische studies^a

Duotherapie met metformine (26 weken)			
	Canagliflozine + metformine		Placebo + metformine (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	7,94	7,95	7,96
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,79	-0,94	-0,17
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N.v.t. ^c
% patiënten dat HbA _{1c} < 7% bereikte	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Lichaamsgewicht			
Baseline (gemiddelde) in kg	88,7	85,4	86,7
% verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-3,7	-4,2	-1,2
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N.v.t. ^c
Tripletherapie met metformine en sulfonylureumderivaat (26 weken)			
	Canagliflozine + metformine en sulfonylureumderivaat		Placebo + metformine en sulfonylureum-derivaat (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,13	8,13	8,12
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,85	-1,06	-0,13
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N.v.t. ^c
% patiënten dat HbA _{1c} < 7% bereikte	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Lichaamsgewicht			
Baseline (gemiddelde) in kg	93,5	93,5	90,8
% verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-2,1	-2,6	-0,7
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N.v.t. ^c
Add-on-therapie bij insuline ^d (18 weken)			
	Canagliflozine + insuline		Placebo + insuline (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,33	8,27	8,20
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,63	-0,72	0,01
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N.v.t. ^c

% patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikte	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Lichaamsgewicht			
<i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg	96,9	96,7	97,7
% verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-1,8	-2,3	0,1
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (97,5%-BI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N.v.t. ^c

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

^b p<0,001 t.o.v. placebo.

^c N.v.t.: niet van toepassing

^d Canagliflozine als *add-on*-therapie bij insuline (met of zonder andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen).

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

Een specifieke studie toonde aan dat gelijktijdige toediening van een tweemaaldaagse dosis van 50 mg en 150 mg canagliflozine als duotherapie met metformine leidde tot klinisch en statistisch significante resultaten vergeleken met placebo in glykemische controle, waaronder HbA_{1c}, het percentage van patiënten dat een HbA_{1c} < 7% bereikte, verandering van FPG ten opzichte van *baseline*, en in vermindering van lichaamsgewicht zoals getoond in tabel 4.

Tabel 4: Werkzaamheidsgegevens van een placebogecontroleerde klinische studie van canagliflozine tweemaal daags gedoseerd^a

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

^a *Intent-to-treat* populatie met gebruik van de laatste waarneming in de studie

^b p<0,001 vergeleken met placebo.

^c niet van toepassing.

^d p=0,013 vergeleken met placebo.

Actief gecontroleerde studies

Canagliflozine werd vergeleken met glimepiride als duotherapie met metformine en vergeleken met sitagliptine als tripletherapie met metformine en een sulfonyleureumderivaat (tabel 5). In vergelijking met glimepiride veroorzaakte 100 mg canagliflozine eenmaal daags als duotherapie met metformine vergelijkbare afnames van HbA_{1c} ten opzichte van *baseline* en 300 mg veroorzaakte superieure (p < 0,05) afnames van de HbA_{1c}, hetgeen een bewijs is van non-inferioriteit. Een lager percentage van patiënten behandeld met 100 mg canagliflozine eenmaal daags (5,6%) en 300 mg canagliflozine eenmaal daags (4,9%) had minstens één episode/voorval van hypoglykemie over een periode van

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

Tabel 5: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit actief gecontroleerde klinische studies^a

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

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

^b $p < 0,05$.

^c N.v.t.: niet van toepassing.

^d $p < 0,001$.

Bijzondere populaties

In twee studies die bij bijzondere populaties zijn uitgevoerd (oudere patiënten en patiënten met (een groot risico op) een cardiovasculaire aandoening), werd canagliflozine toegevoegd aan de huidige stabiele diabetesbehandelingen van de patiënten (dieet, monotherapie of combinatietherapie).

Oudere patiënten

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

Nuchtere plasma glucose

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

Postprandiale glucose

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

Lichaamsgewicht

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

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

Cardiovasculaire veiligheid

In de fase II en III klinische studies met 9.632 patiënten met type 2-diabetes werd een van tevoren gespecificeerde interim meta-analyse uitgevoerd naar voorvallen die waren beoordeeld als grote cardiovasculaire voorvallen. Hierin hadden 4.327 patiënten (44,9%) een cardiovasculaire aandoening of een hoog risico op een cardiovasculaire aandoening. Zij nemen deel aan een nog lopende

cardiovasculaire studie. De *hazard ratio* voor het samengestelde primaire eindpunt (tijd tot een *event* van cardiovasculaire sterfte, niet-fatale beroerte, niet-fataal myocardinfarct en onstabiele angina pectoris waarvoor hospitalisatie nodig was) was voor canagliflozine (beide doses *gepooled*) *versus* de gecombineerde actieve en placebocontrolegroepen 0,91 (95%-BI: 0,68; 1,22). Daarom was er geen bewijs van een toename in cardiovasculair risico met canagliflozine ten opzichte van de comparators. De *hazard ratios* voor de doses van 100 mg en 300 mg canagliflozine eenmaal daags waren vergelijkbaar.

Bloeddruk

In een analyse van vier 26 weken durende placebogecontroleerde studies (N=2.313) resulteerde behandeling met 100 mg en 300 mg canagliflozine eenmaal daags in gemiddelde verlagingen van de systolische bloeddruk van respectievelijk -3,9 mmHg en -5,3 mmHg, tegenover -0,1 mmHg bij placebo, en in een geringer effect op de diastolische bloeddruk, met gemiddelde veranderingen voor 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags van respectievelijk -2,1 mmHg en -2,5 mmHg, tegenover -0,3 mmHg voor placebo. Er was geen noemenswaardige verandering in de hartfrequentie.

Patiënten met baseline $HbA_{1c} > 10\%$ tot $\leq 12\%$

Een substudie bij patiënten met een *baseline* HbA_{1c} van $> 10\%$ tot $\leq 12\%$, met canagliflozine als monotherapie, resulteerde in verlagingen in HbA_{1c} ten opzichte van *baseline* (niet gecorrigeerd voor placebo) van respectievelijk -2,13% en -2,56% voor 100 mg en 300 mg canagliflozine eenmaal daags.

METFORMINE

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

- een significante daling van het absolute risico van diabetes-gerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) *versus* alleen een dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0023$, en *versus* de gecombineerde sulfonylureumderivaat- en insulinenomotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0034$
- een significante daling van het absolute risico van diabetes-gerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen een dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,017$
- een significante daling van het absolute risico van algemene mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren *versus* alleen een dieet 20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren, ($p=0,011$), en *versus* de gecombineerde sulfonylureumderivaat- en insulinenomotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,021$)
- een significante daling van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen een dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,01$).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

VOKANAMET

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

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

CANAGLIFLOZINE

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

Absorptie

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

Distributie

Het gemiddelde *steady-state* distributievolume (V_d) van canagliflozine na een eenmalige intraveneuze infusie bij gezonde personen was 119 liter. Dit geeft aan dat er een uitgebreide weefseldistributie is. Canagliflozine wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (99%), voornamelijk aan albumine. De eiwitbinding is onafhankelijk van de plasmaconcentraties van canagliflozine. De plasma-eiwitbinding wordt niet in relevante mate veranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie.

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

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

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

Bijzondere populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd door hemodialyse.

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Deze verschillen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Ouderen ($\geq$ 65 jaar oud)

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de farmacokinetische kenmerken van canagliflozine bij pediatrische patiënten.

Andere bijzondere populaties

Farmacogenetica

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

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

Absorptie

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

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

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

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

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

Pediatrische patienten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Canagliflozine

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

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

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

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

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

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

Metformine

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

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

Canagliflozine/Metformine

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

50 mg/1000 mg:
Macrogol 3350
Polyvinylalcohol
Talk
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootten:

1 x 20 filmomhulde tabletten

1 x 60 filmomhulde tabletten

180 (3 x 60) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

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

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

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening: 23 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vokanamet 150 mg/850 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vokanamet is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder met type 2-diabetes mellitus als aanvullend middel bij een dieet en lichaamsbeweging om de bloedglucoseregulatie te verbeteren:

- bij patiënten die niet voldoende onder controle zijn bij hun maximaal getolereerde doses van alleen metformine
- bij patiënten bij hun maximaal getolereerde doses van metformine in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, waaronder insuline, wanneer deze geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geven (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor beschikbare gegevens over diverse *add-on*-therapieën)
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van canagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Voor patiënten die niet voldoende onder controle zijn met metformine, bestaat de aanbevolen startdosering van Vokanamet uit een dosis canagliflozine 50 mg tweemaal daags plus de dosis van

metformine die al wordt ingenomen of de dichtstbijgelegen therapeutisch aangewezen dosis. Voor patiënten die een dosis Vokanamet verdragen die 50 mg canagliflozine bevat en die een nauwere bloedglucoseregulatie vereisen, kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags Vokanamet die 150 mg canagliflozine bevat (zie hieronder en rubriek 4.4).

Voor patiënten die overschakelen van afzonderlijke tabletten van canagliflozine en metformine

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

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

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

Men dient voorzichtig te zijn als Vokanamet met de dosis van 50 mg canagliflozine tot 150 mg canagliflozine wordt verhoogd bij patiënten met een leeftijd van ≥ 75 jaar, patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of andere patiënten voor wie de aanvankelijke diurese die door canagliflozine wordt geïnduceerd, een risico betekent (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met aantoonbare volumedepletie wordt aanbevolen deze toestand te corrigeren voordat met Vokanamet wordt begonnen (zie rubriek 4.4).

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

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) van 60 ml/min/1,73 m² tot < 90 ml/min/1,73 m² of een creatinineklaring (CrCl) van 60 ml/min tot < 90 ml/min is geen dosisaanpassing nodig.

Vokanamet mag niet worden gebruikt bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² of CrCl < 60 ml/min) vanwege de werkzame stof metformine (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Vokanamet wordt niet aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege de werkzame stof metformine (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Er is geen klinische ervaring met Vokanamet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

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

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen);
- Diabetische ketoacidose, diabetisch precoma;
- Matige en ernstige nierinsufficiëntie (patiënten met $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ of $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (zie rubrieken 4.2 en 4.4);
- Acute aandoeningen die mogelijk de nierfunctie kunnen wijzigen zoals: dehydratie, ernstige infectie, shock (zie rubriek 4.4);
- Acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals hart- of ademhalingsfalen, recent myocardinfarct, shock;
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Vokanamet is niet onderzocht bij patiënten met type 1-diabetes en gebruik bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Lactaatacidose

Lactaatacidose is een zeldzame, maar ernstige (hoge mortaliteit indien niet onmiddellijk behandeld), metabole complicatie die kan optreden als gevolg van accumulatie van metformine. Gevallen die gemeld zijn van lactaatacidose bij patiënten op metformine, zijn voornamelijk voorgevallen bij diabetici met significant nierfalen. De incidentie van lactaatacidose kan en moet worden verminderd door ook andere geassocieerde risicofactoren te evalueren, zoals diabetes die slecht onder controle is, ketose, langdurig vasten, overmatige alcoholconsumptie, leverinsufficiëntie en eventuele aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie.

Diagnose

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

Dit kan worden gevolgd door acidotische dyspneu, buikpijn, hypothermie en coma. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn verlaagde pH van het bloed, plasmalactaatgehaltes boven 5 mmol/l en een toegenomen anion-gap en verhouding lactaat/pyruvaat. Indien metabole acidose wordt vermoed, moet de behandeling met het geneesmiddel worden stopgezet en moet de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis worden opgenomen (zie rubriek 4.9). Artsen moeten de patiënten waarschuwen voor het risico op en de symptomen van lactaatacidose.

Nierfunctie

Aangezien metformine door de nieren wordt uitgescheiden, en accumulatie van metformine lactaatacidose kan versnellen, moet de $eGFR$ of creatinineklaring worden bepaald voordat de behandeling wordt opgestart en op regelmatige basis hierna:

- minstens jaarlijks bij patiënten met een normale nierfunctie
- minstens twee- tot viermaal per jaar bij patiënten met een eGFR (creatinineklaring) bij de onderste grens van normaal en bij oudere patiënten.

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

Toediening van jodiumhoudend contrastmiddel

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologische onderzoeken kan leiden tot nierfalen. Dit kan accumulatie van metformine veroorzaken wat het risico op lactatacidose kan verhogen. Vokanamet moet worden stopgezet vóór of op het moment van het onderzoek en mag niet opnieuw worden opgestart tot 48 uur erna, en enkel nadat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en normaal bevonden is (zie rubriek 4.5).

Chirurgie

Aangezien Vokanamet metformine bevat, moet de therapie 48 uur vóór electieve chirurgie met algemene, spinale of peridurale anesthesie worden stopgezet. De therapie mag ten vroegste 48 uur na chirurgie of na het hervatten van orale voeding opnieuw worden gestart, en enkel als een normale nierfunctie is vastgesteld.

Gebruik bij patiënten met een risico op bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

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

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten voor wie een door canagliflozine geïnduceerde bloeddrukdaling een risico kan vormen, zoals patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, patiënten die antihypertensiva gebruiken met hypotensie in de voorgeschiedenis, patiënten op diuretica of oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar) (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

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

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

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

Diabetische ketoacidose

Zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA), waaronder levensbedreigende gevallen, zijn gemeld in klinische studies en postmarketing bij patiënten die werden behandeld met SGLT2-remmers, waaronder canagliflozine. Bij een aantal van deze meldingen presenteerde de aandoening zich atypisch met alleen matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of er een grotere kans is op het optreden van DKA bij hogere doses van canagliflozine.

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

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

Bij patiënten die gehospitaliseerd zijn voor grote chirurgische ingrepen of ernstige acute medische aandoeningen dient de behandeling te worden onderbroken. In beide gevallen kan de behandeling met Vokanamet opnieuw worden gestart als de toestand van de patiënt gestabiliseerd is.

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

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

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

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

Verhoogd hematocriet

Een stijging in hematocriet werd waargenomen tijdens behandeling met canagliflozine (zie rubriek 4.8); derhalve dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij patiënten met een reeds verhoogd hematocriet.

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

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

Genitale schimmelinfecties

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

Hartfalen

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

Laboratoriumonderzoek urine

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

CANAGLIFLOZINE

Farmacodynamische interacties

Diuretica

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

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

Insuline en insulinesecretagogen

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

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op canagliflozine

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

Middelen die enzymen induceren (zoals sint-janskruid [*Hypericum perforatum*], rifampicine, barbituraten, fenytoïne, carbamazepine, ritonavir, efavirenz) kunnen een verminderde blootstelling aan canagliflozine veroorzaken. Na gelijktijdige toediening van canagliflozine met rifampicine (dat

diverse actieve transporteiwitten en geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceert), werden afnames van de systemische blootstelling (*area under the curve*, AUC) aan en de piekconcentratie ($C_{\max}$) van canagliflozine waargenomen van respectievelijk 51% en 28%. Deze afnames in blootstelling aan canagliflozine kunnen de werkzaamheid verminderen.

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

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

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

Effecten van canagliflozine op andere geneesmiddelen

Digoxine

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

Dabigatran

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

Simvastatine

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

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

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

Geneesmiddel/laboratoriumtestverstoring

1,5-AG assay

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

METFORMINE

Niet aanbevolen combinaties

Alcohol

Er is een verhoogd risico op lactaatacidose bij acute alcoholintoxicatie (meer bepaald in geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie) vanwege de werkzame stof metformine van Vokanamet (zie rubriek 4.4). Alcoholconsumptie en het innemen van geneesmiddelen die alcohol bevatten, dienen te worden vermeden.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen, wat resulteert in accumulatie van metformine en een risico op lactaatacidose. Daarom moet Vokanamet worden stopgezet vóór of ten tijde van het onderzoek en mag het gedurende 48 uur erna niet opnieuw worden ingesteld, en uitsluitend nadat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en normaal bevonden is (zie rubriek 4.4).

Kationische geneesmiddelen

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

Combinaties die voorzorgen voor gebruik vereisen

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

CANAGLIFLOZINE

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van canagliflozine werd beoordeeld bij 10.285 patiënten met type 2-diabetes, waaronder 5.151 patiënten behandeld met canagliflozine in combinatie met metformine. Bovendien werd een 18 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase II-studie uitgevoerd met tweemaaldaagse toediening van een dosis (50 mg canagliflozine of 150 mg canagliflozine als *add-on*-therapie met 500 mg metformine) bij 279 patiënten, waarbij 186 patiënten werden behandeld met canagliflozine als *add-on*-therapie met metformine.

De primaire beoordeling van de veiligheid en tolerantie werd uitgevoerd in een *gepoolde* analyse (N=2.313) van vier 26 weken durende placebogecontroleerde klinische studies (monotherapie en *add-on*-therapie met metformine, metformine en een sulfonyleureumderivaat, en metformine en pioglitazon). De bijwerkingen die tijdens de behandeling het vaakst werden gemeld, waren hypoglykemie bij combinatie met insuline of een sulfonyleureumderivaat, vulvovaginale candidiasis, urineweginfectie en polyurie of pollakisurie (d.w.z. frequent urineren). Bijwerkingen die leidden tot stopzetting bij $\geq 0,5\%$ van alle met canagliflozine behandelde patiënten in deze studies waren vulvovaginale candidiasis (0,7% van de vrouwelijke patiënten) en balanitis of balanoposthitis (0,5% van de mannelijke patiënten). Aanvullende veiligheidsanalyses (met inbegrip van langetermijngegevens) van gegevens uit het hele canagliflozineprogramma (placebo- en actief gecontroleerde studies) werden uitgevoerd om gemelde bijwerkingen te beoordelen teneinde bijwerkingen vast te stellen (zie tabel 1) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 1 zijn gebaseerd op de *gepoolde* analyse van de vier hierboven beschreven 26 weken durende placebogecontroleerde studies (n=2.313). Bijwerkingen gerapporteerd tijdens wereldwijd postmarketing gebruik van canagliflozine zijn ook in deze tabel opgenomen. De onderstaande bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en Systeem/Orgaanklasse (SOK). De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen in tabelvorm (MedDRA) uit placebogecontroleerde studies^a en uit postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
zeer vaak	Hypoglykemie bij combinatie met insuline of sulfonylureumderivaat
soms	Dehydratie*
zelden	Diabetische ketoacidose**
Zenuwstelselaandoeningen	
soms	Duizeligheid houdingsafhankelijk*, syncope*
Bloedvataandoeningen	
soms	Hypotensie*, orthostatische hypotensie*
Maagdarmstelselaandoeningen	
vaak	Constipatie, dorst ^b , nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen	
soms	Rash ^c , urticaria
niet bekend	Angio-oedeem ^d
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
soms	Botbreuk ^e
Nier- en urinewegaandoeningen	
vaak	Polyurie of pollakisurie ^f , urineweginfectie (pyelonefritis en urosepsis zijn postmarketing gemeld) ^f
soms	Renaal falen (voornamelijk in de context van volumedepletie)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
zeer vaak	Vulvovaginale candidiasis** ^g
vaak	Balanitis of balanoposthitis** ^h
Onderzoeken	
vaak	Dyslipidemie ⁱ , hematocriet verhoogd** ^j
soms	Bloedcreatinine verhoogd** ^k , bloedureum verhoogd** ^l , bloedkalium verhoogd** ^m , bloedsfosfaat verhoogd ⁿ

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

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

In de specifieke cardiovasculaire studie, waarin patiënten in het algemeen ouder waren en een hoger percentage aan diabetescomplicaties hadden, waren de incidenties van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie 2,8% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags, 4,6% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags en 1,9% met placebo.

Om de risicofactoren voor deze bijwerkingen na te gaan, werd een uitgebreidere *gepoolde* analyse uitgevoerd van patiënten (N=9.439) uit acht gecontroleerde fase III-studies met beide doses van canagliflozine. In deze *gepoolde* analyse hadden patiënten op lisdiuretica, patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² en patiënten van ≥ 75 jaar in het algemeen hogere incidenties van deze bijwerkingen. Voor patiënten op lisdiuretica waren de incidenties 3,2% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 8,8% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 4,7% in de controlegroep. Voor patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² of CrCl 30 tot < 60 ml/min waren de incidenties 4,8% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 8,1% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 2,6% in de controlegroep. Bij patiënten van ≥ 75 jaar waren de incidenties 4,9% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 8,7% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 2,6% in de controlegroep (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

In de specifieke cardiovasculaire studie en de uitgebreidere *gepoolde* analyse was het aantal stopzettingen als gevolg van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie en ernstige bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie bij canagliflozine niet verhoogd.

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

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

Genitale schimmelinfecties

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

Candida-balanitis of -balanoposthitis werd gemeld bij respectievelijk 4,2% en 3,7% van de mannelijke patiënten die werden behandeld met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 0,6% bij mannelijke patiënten behandeld met placebo. Onder mannelijke patiënten die canagliflozine gebruikten, had 0,9% meer dan één infectie. In totaal stopte 0,5% van de mannelijke patiënten met canagliflozine vanwege candida-balanitis of -balanoposthitis. In zeldzame gevallen werd phimosis gemeld en werd er circumcisie uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Urineweginfecties

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

Botbreuk

In een cardiovasculaire studie van 4.327 patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of een hoog risico hierop, waren de incidentiecijfers van botbreuk 1,6, 1,6 en 1,1 per 100 patiëntjaren van blootstelling aan respectievelijk canagliflozine 100 mg, 300 mg, en placebo, waarbij de onevenwichtigheid in breuken aanvankelijk optrad binnen de eerste 26 weken van therapie. In andere type 2-diabetes studies met canagliflozine, waarin een algemene diabetespopulatie van ongeveer 5.800 patiënten werd gerekruteerd, werd geen verschil in het risico op breuken waargenomen vergeleken met controle. Na 104 weken van behandeling beïnvloedde canagliflozine de botdichtheid niet negatief.

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

In een *gepoolde* analyse van acht placebogecontroleerde en actief gecontroleerde studies was het veiligheidsprofiel van canagliflozine bij oudere patiënten in het algemeen consistent met dat bij jongere patiënten. Patiënten van ≥ 75 jaar hadden een hogere incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (zoals houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie), met incidenties van 4,9%, 8,7% en 2,6% met respectievelijk 100 mg canagliflozine eenmaal daags, 300 mg canagliflozine eenmaal daags en in de controlegroep. Afnames van de eGFR (-3,6% en -5,2%) werden gemeld met respectievelijk 100 mg canagliflozine en 300 mg canagliflozine, tegenover -3,0% in de controlegroep (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Metformine

Tabel 2 geeft de bijwerkingen volgens SOK en volgens frequentie categorie die gerapporteerd zijn bij patiënten die metformine kregen als monotherapie en die niet zijn waargenomen bij patiënten die canagliflozine kregen. Frequentie categorieën zijn gebaseerd op informatie die beschikbaar is uit de Samenvatting van de productkenmerken van metformine.

Tabel 2: De frequentie van bijwerkingen van metformine vastgesteld uit klinische studie- en postmarketinggegevens

Systeem/ orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
zeer zelden	Lactatacidose, vitamine B ₁₂ -deficiëntie ^a
Zenuwstelselaandoeningen	
vaak	Smaakstoornis
Maag-darmstelselaandoeningen	
zeer vaak	Gastro-intestinale symptomen ^b
Huid- en onderhuidaandoeningen	
zeer zelden	Erytheem, pruritus, urticaria
Lever- en galaandoeningen	
zeer zelden	Afwijkende leverfunctietestwaarden, hepatitis

^a Langdurige behandeling met metformine werd geassocieerd met een daling van de absorptie van vitamine B₁₂ wat in zeer zeldzame gevallen kan leiden tot klinisch significante vitamine B₁₂-deficiëntie (bijvoorbeeld megaloblastaire anemie).

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Canagliflozine

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

Metformine

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

Behandeling

In het geval van een overdosering van Vokanamet is het verstandig de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het maag-darmkanaal verwijderen, klinische monitoring toepassen en klinische maatregelen nemen, al naargelang de klinische status van de patiënt vereist. De doeltreffendste methode om lactaat en metformine te verwijderen, is

hemodialyse. Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd tijdens een 4 uur durende hemodialyse. Canagliflozine is naar verwachting niet dialyseerbaar door peritoneaaldialysesessie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

CANAGLIFLOZINE

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

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

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

METFORMINE

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

Metformine kan via drie mechanismen werken:

- door het verlagen van de glucosevorming in de lever, door de gluconeogenese en de glucogenolyse te remmen

- in spieren, door de insulinegevoeligheid te verhogen, waardoor de perifere glucose-opname en het perifere glucosegebruik worden verbeterd
- en door de absorptie van glucose in de darmen te vertragen.

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

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

Farmacodynamische effecten van canagliflozine

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

CANAGLIFLOZINE

In totaal namen 10.285 patiënten met type 2-diabetes deel aan negen dubbelblinde gecontroleerde klinische studies naar de werkzaamheid en de veiligheid, uitgevoerd om de effecten van canagliflozine op de bloedglucoseregulatie te onderzoeken, waaronder 5.151 patiënten behandeld met canagliflozine in combinatie met metformine. De etnische verdeling van de patiënten die canagliflozine kregen, was 72% blank, 16% Aziatisch, 4% zwart en 8% overig. 16% van de patiënten was van Latijns-Amerikaanse afkomst. Ongeveer 58% van de patiënten was man. Over het geheel genomen was de gemiddelde leeftijd 59,6 jaar (*range* 21 jaar tot 96 jaar), waarvan 3.082 patiënten met een leeftijd van ≥ 65 jaar en 510 patiënten van ≥ 75 jaar. 58% van de patiënten had een *body mass index* (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebogecontroleerde studies

Canagliflozine werd onderzocht in duotherapie met metformine, in duotherapie met een sulfonylureumderivaat, in tripletherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat, in tripletherapie met metformine en pioglitazon, als *add-on*-therapie met insuline en als monotherapie

(tabel 3). In het algemeen veroorzaakte canagliflozine klinisch en statistisch significante ($p < 0,001$) resultaten ten opzichte van placebo wat betreft de bloedglucoseregulatie, waaronder geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}), het percentage patiënten dat een $HbA_{1c} < 7\%$ bereikte, verandering in nuchtere plasmaglucozewaarde (FPG) vanaf *baseline* en 2-uur postprandiaal glucose (PPG). Daarnaast werden afnames van het lichaamsgewicht en van de systolische bloeddruk waargenomen ten opzichte van placebo.

Tabel 3: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit placebogecontroleerde klinische studies^a

Duotherapie met metformine (26 weken)			
	Canagliflozine + metformine		Placebo + metformine (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	7,94	7,95	7,96
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,79	-0,94	-0,17
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N.v.t. ^c
% patiënten dat HbA _{1c} < 7% bereikte	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Lichaamsgewicht			
Baseline (gemiddelde) in kg	88,7	85,4	86,7
% verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-3,7	-4,2	-1,2
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N.v.t. ^c
Tripletherapie met metformine en sulfonylureumderivaat (26 weken)			
	Canagliflozine + metformine en sulfonylureumderivaat		Placebo + metformine en sulfonylureum-derivaat (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,13	8,13	8,12
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,85	-1,06	-0,13
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N.v.t. ^c
% patiënten dat HbA _{1c} < 7% bereikte	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Lichaamsgewicht			
Baseline (gemiddelde) in kg	93,5	93,5	90,8
% verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-2,1	-2,6	-0,7
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N.v.t. ^c
Add-on-therapie bij insuline ^d (18 weken)			
	Canagliflozine + insuline		Placebo + insuline (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,33	8,27	8,20
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,63	-0,72	0,01
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N.v.t. ^c

% patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikte	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Lichaamsgewicht			
<i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg	96,9	96,7	97,7
% verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-1,8	-2,3	0,1
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (97,5%-BI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N.v.t. ^c

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

^b p<0,001 t.o.v. placebo.

^c N.v.t.: niet van toepassing

^d Canagliflozine als *add-on*-therapie bij insuline (met of zonder andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen).

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

Een specifieke studie toonde aan dat gelijktijdige toediening van een tweemaaldaagse dosis van 50 mg en 150 mg canagliflozine als duotherapie met metformine leidde tot klinisch en statistisch significante resultaten vergeleken met placebo in glykemische controle, waaronder HbA_{1c}, het percentage van patiënten dat een HbA_{1c} < 7% bereikte, verandering van FPG ten opzichte van *baseline*, en in vermindering van lichaamsgewicht zoals getoond in tabel 4.

Tabel 4: Werkzaamheidsgegevens van een placebogecontroleerde klinische studie van canagliflozine tweemaal daags gedoseerd^a

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

^a *Intent-to-treat* populatie met gebruik van de laatste waarneming in de studie

^b p<0,001 vergeleken met placebo.

^c niet van toepassing.

^d p=0,013 vergeleken met placebo.

Actief gecontroleerde studies

Canagliflozine werd vergeleken met glimepiride als duotherapie met metformine en vergeleken met sitagliptine als tripletherapie met metformine en een sulfonyleureumderivaat (tabel 5). In vergelijking met glimepiride veroorzaakte 100 mg canagliflozine eenmaal daags als duotherapie met metformine vergelijkbare afnames van HbA_{1c} ten opzichte van *baseline* en 300 mg veroorzaakte superieure (p < 0,05) afnames van de HbA_{1c}, hetgeen een bewijs is van non-inferioriteit. Een lager percentage van patiënten behandeld met 100 mg canagliflozine eenmaal daags (5,6%) en 300 mg canagliflozine eenmaal daags (4,9%) had minstens één episode/voorval van hypoglykemie over een periode van

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

Tabel 5: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit actief gecontroleerde klinische studies^a

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

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

^b $p < 0,05$.

^c N.v.t.: niet van toepassing.

^d $p < 0,001$.

Bijzondere populaties

In twee studies die bij bijzondere populaties zijn uitgevoerd (oudere patiënten en patiënten met (een groot risico op) een cardiovasculaire aandoening), werd canagliflozine toegevoegd aan de huidige stabiele diabetesbehandelingen van de patiënten (dieet, monotherapie of combinatietherapie).

Oudere patiënten

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

Nuchtere plasma glucose

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

Postprandiale glucose

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

Lichaamsgewicht

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

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

Cardiovasculaire veiligheid

In de fase II en III klinische studies met 9.632 patiënten met type 2-diabetes werd een van tevoren gespecificeerde interim meta-analyse uitgevoerd naar voorvallen die waren beoordeeld als grote cardiovasculaire voorvallen. Hierin hadden 4.327 patiënten (44,9%) een cardiovasculaire aandoening of een hoog risico op een cardiovasculaire aandoening. Zij nemen deel aan een nog lopende

cardiovasculaire studie. De *hazard ratio* voor het samengestelde primaire eindpunt (tijd tot een *event* van cardiovasculaire sterfte, niet-fatale beroerte, niet-fataal myocardinfarct en onstabiele angina pectoris waarvoor hospitalisatie nodig was) was voor canagliflozine (beide doses *gepooled*) *versus* de gecombineerde actieve en placebocontrolegroepen 0,91 (95%-BI: 0,68; 1,22). Daarom was er geen bewijs van een toename in cardiovasculair risico met canagliflozine ten opzichte van de comparators. De *hazard ratios* voor de doses van 100 mg en 300 mg canagliflozine eenmaal daags waren vergelijkbaar.

Bloeddruk

In een analyse van vier 26 weken durende placebogecontroleerde studies (N=2.313) resulteerde behandeling met 100 mg en 300 mg canagliflozine eenmaal daags in gemiddelde verlagingen van de systolische bloeddruk van respectievelijk -3,9 mmHg en -5,3 mmHg, tegenover -0,1 mmHg bij placebo, en in een geringer effect op de diastolische bloeddruk, met gemiddelde veranderingen voor 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags van respectievelijk -2,1 mmHg en -2,5 mmHg, tegenover -0,3 mmHg voor placebo. Er was geen noemenswaardige verandering in de hartfrequentie.

Patiënten met baseline $HbA_{1c} > 10\%$ tot $\leq 12\%$

Een substudie bij patiënten met een *baseline* HbA_{1c} van $> 10\%$ tot $\leq 12\%$, met canagliflozine als monotherapie, resulteerde in verlagingen in HbA_{1c} ten opzichte van *baseline* (niet gecorrigeerd voor placebo) van respectievelijk -2,13% en -2,56% voor 100 mg en 300 mg canagliflozine eenmaal daags.

METFORMINE

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

- een significante daling van het absolute risico van diabetes-gerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) *versus* alleen een dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0023$, en *versus* de gecombineerde sulfonylureumderivaat- en insulinenomotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0034$
- een significante daling van het absolute risico van diabetes-gerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen een dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,017$
- een significante daling van het absolute risico van algemene mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren *versus* alleen een dieet 20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren, ($p=0,011$), en *versus* de gecombineerde sulfonylureumderivaat- en insulinenomotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,021$)
- een significante daling van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen een dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,01$).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

VOKANAMET

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

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

CANAGLIFLOZINE

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

Absorptie

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

Distributie

Het gemiddelde *steady-state* distributievolume (V_d) van canagliflozine na een eenmalige intraveneuze infusie bij gezonde personen was 119 liter. Dit geeft aan dat er een uitgebreide weefseldistributie is. Canagliflozine wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (99%), voornamelijk aan albumine. De eiwitbinding is onafhankelijk van de plasmaconcentraties van canagliflozine. De plasma-eiwitbinding wordt niet in relevante mate veranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie.

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

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

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

Bijzondere populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd door hemodialyse.

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Deze verschillen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Ouderen ($\geq$ 65 jaar oud)

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de farmacokinetische kenmerken van canagliflozine bij pediatrische patiënten.

Andere bijzondere populaties

Farmacogenetica

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

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

Absorptie

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

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

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

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

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

Pediatrische patienten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Canagliflozine

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

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

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

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

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

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

Metformine

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

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

Canagliflozine/Metformine

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

150 mg/850 mg:
Macrogol 3350
Polyvinylalcohol
Talk
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootten:

1 x 20 filmomhulde tabletten

1 x 60 filmomhulde tabletten

180 (3 x 60) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

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

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

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening: 23 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vokanamet is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder met type 2-diabetes mellitus als aanvullend middel bij een dieet en lichaamsbeweging om de bloedglucoseregulatie te verbeteren:

- bij patiënten die niet voldoende onder controle zijn bij hun maximaal getolereerde doses van alleen metformine
- bij patiënten bij hun maximaal getolereerde doses van metformine in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, waaronder insuline, wanneer deze geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geven (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor beschikbare gegevens over diverse *add-on*-therapieën)
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van canagliflozine en metformine als afzonderlijke tabletten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Voor patiënten die niet voldoende onder controle zijn met metformine, bestaat de aanbevolen startdosering van Vokanamet uit een dosis canagliflozine 50 mg tweemaal daags plus de dosis van

metformine die al wordt ingenomen of de dichtstbijgelegen therapeutisch aangewezen dosis. Voor patiënten die een dosis Vokanamet verdragen die 50 mg canagliflozine bevat en die een nauwere bloedglucoseregulatie vereisen, kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags Vokanamet die 150 mg canagliflozine bevat (zie hieronder en rubriek 4.4).

Voor patiënten die overschakelen van afzonderlijke tabletten van canagliflozine en metformine

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

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

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

Men dient voorzichtig te zijn als Vokanamet met de dosis van 50 mg canagliflozine tot 150 mg canagliflozine wordt verhoogd bij patiënten met een leeftijd van ≥ 75 jaar, patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of andere patiënten voor wie de aanvankelijke diurese die door canagliflozine wordt geïnduceerd, een risico betekent (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met aantoonbare volumedepletie wordt aanbevolen deze toestand te corrigeren voordat met Vokanamet wordt begonnen (zie rubriek 4.4).

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

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) van 60 ml/min/1,73 m² tot < 90 ml/min/1,73 m² of een creatinineklaring (CrCl) van 60 ml/min tot < 90 ml/min is geen dosisaanpassing nodig.

Vokanamet mag niet worden gebruikt bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² of CrCl < 60 ml/min) vanwege de werkzame stof metformine (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Vokanamet wordt niet aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege de werkzame stof metformine (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Er is geen klinische ervaring met Vokanamet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

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

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen);
- Diabetische ketoacidose, diabetisch precoma;
- Matige en ernstige nierinsufficiëntie (patiënten met $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ of $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (zie rubrieken 4.2 en 4.4);
- Acute aandoeningen die mogelijk de nierfunctie kunnen wijzigen zoals: dehydratie, ernstige infectie, shock (zie rubriek 4.4);
- Acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals hart- of ademhalingsfalen, recent myocardinfarct, shock;
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Vokanamet is niet onderzocht bij patiënten met type 1-diabetes en gebruik bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Lactaatacidose

Lactaatacidose is een zeldzame, maar ernstige (hoge mortaliteit indien niet onmiddellijk behandeld), metabole complicatie die kan optreden als gevolg van accumulatie van metformine. Gevallen die gemeld zijn van lactaatacidose bij patiënten op metformine, zijn voornamelijk voorgevallen bij diabetici met significant nierfalen. De incidentie van lactaatacidose kan en moet worden verminderd door ook andere geassocieerde risicofactoren te evalueren, zoals diabetes die slecht onder controle is, ketose, langdurig vasten, overmatige alcoholconsumptie, leverinsufficiëntie en eventuele aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie.

Diagnose

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

Dit kan worden gevolgd door acidotische dyspneu, buikpijn, hypothermie en coma. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn verlaagde pH van het bloed, plasmalactaatgehaltes boven 5 mmol/l en een toegenomen anion-gap en verhouding lactaat/pyruvaat. Indien metabole acidose wordt vermoed, moet de behandeling met het geneesmiddel worden stopgezet en moet de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis worden opgenomen (zie rubriek 4.9). Artsen moeten de patiënten waarschuwen voor het risico op en de symptomen van lactaatacidose.

Nierfunctie

Aangezien metformine door de nieren wordt uitgescheiden, en accumulatie van metformine lactaatacidose kan versnellen, moet de $eGFR$ of creatinineklaring worden bepaald voordat de behandeling wordt opgestart en op regelmatige basis hierna:

- minstens jaarlijks bij patiënten met een normale nierfunctie
- minstens twee- tot viermaal per jaar bij patiënten met een eGFR (creatinineklaring) bij de onderste grens van normaal en bij oudere patiënten.

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

Toediening van jodiumhoudend contrastmiddel

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologische onderzoeken kan leiden tot nierfalen. Dit kan accumulatie van metformine veroorzaken wat het risico op lactatacidose kan verhogen. Vokanamet moet worden stopgezet vóór of op het moment van het onderzoek en mag niet opnieuw worden opgestart tot 48 uur erna, en enkel nadat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en normaal bevonden is (zie rubriek 4.5).

Chirurgie

Aangezien Vokanamet metformine bevat, moet de therapie 48 uur vóór electieve chirurgie met algemene, spinale of peridurale anesthesie worden stopgezet. De therapie mag ten vroegste 48 uur na chirurgie of na het hervatten van orale voeding opnieuw worden gestart, en enkel als een normale nierfunctie is vastgesteld.

Gebruik bij patiënten met een risico op bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

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

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten voor wie een door canagliflozine geïnduceerde bloeddrukdaling een risico kan vormen, zoals patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening, patiënten die antihypertensiva gebruiken met hypotensie in de voorgeschiedenis, patiënten op diuretica of oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar) (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

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

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

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

Diabetische ketoacidose

Zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA), waaronder levensbedreigende gevallen, zijn gemeld in klinische studies en postmarketing bij patiënten die werden behandeld met SGLT2-remmers, waaronder canagliflozine. Bij een aantal van deze meldingen presenteerde de aandoening zich atypisch met alleen matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of er een grotere kans is op het optreden van DKA bij hogere doses van canagliflozine.

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

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

Bij patiënten die gehospitaliseerd zijn voor grote chirurgische ingrepen of ernstige acute medische aandoeningen dient de behandeling te worden onderbroken. In beide gevallen kan de behandeling met Vokanamet opnieuw worden gestart als de toestand van de patiënt gestabiliseerd is.

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

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

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

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

Verhoogd hematocriet

Een stijging in hematocriet werd waargenomen tijdens behandeling met canagliflozine (zie rubriek 4.8); derhalve dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij patiënten met een reeds verhoogd hematocriet.

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

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

Genitale schimmelinfecties

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

Hartfalen

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

Laboratoriumonderzoek urine

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

CANAGLIFLOZINE

Farmacodynamische interacties

Diuretica

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

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

Insuline en insulinesecretagogen

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

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op canagliflozine

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

Middelen die enzymen induceren (zoals sint-janskruid [*Hypericum perforatum*], rifampicine, barbituraten, fenytoïne, carbamazepine, ritonavir, efavirenz) kunnen een verminderde blootstelling aan canagliflozine veroorzaken. Na gelijktijdige toediening van canagliflozine met rifampicine (dat

diverse actieve transporteiwitten en geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceert), werden afnames van de systemische blootstelling (*area under the curve*, AUC) aan en de piekconcentratie ($C_{\max}$) van canagliflozine waargenomen van respectievelijk 51% en 28%. Deze afnames in blootstelling aan canagliflozine kunnen de werkzaamheid verminderen.

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

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

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

Effecten van canagliflozine op andere geneesmiddelen

Digoxine

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

Dabigatran

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

Simvastatine

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

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

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

Geneesmiddel/laboratoriumtestverstoring

1,5-AG assay

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

METFORMINE

Niet aanbevolen combinaties

Alcohol

Er is een verhoogd risico op lactaatacidose bij acute alcoholintoxicatie (meer bepaald in geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie) vanwege de werkzame stof metformine van Vokanamet (zie rubriek 4.4). Alcoholconsumptie en het innemen van geneesmiddelen die alcohol bevatten, dienen te worden vermeden.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen bij radiologisch onderzoek kan leiden tot nierfalen, wat resulteert in accumulatie van metformine en een risico op lactaatacidose. Daarom moet Vokanamet worden stopgezet vóór of ten tijde van het onderzoek en mag het gedurende 48 uur erna niet opnieuw worden ingesteld, en uitsluitend nadat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en normaal bevonden is (zie rubriek 4.4).

Kationische geneesmiddelen

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

Combinaties die voorzorgen voor gebruik vereisen

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

CANAGLIFLOZINE

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van canagliflozine werd beoordeeld bij 10.285 patiënten met type 2-diabetes, waaronder 5.151 patiënten behandeld met canagliflozine in combinatie met metformine. Bovendien werd een 18 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase II-studie uitgevoerd met tweemaaldaagse toediening van een dosis (50 mg canagliflozine of 150 mg canagliflozine als *add-on*-therapie met 500 mg metformine) bij 279 patiënten, waarbij 186 patiënten werden behandeld met canagliflozine als *add-on*-therapie met metformine.

De primaire beoordeling van de veiligheid en tolerantie werd uitgevoerd in een *gepoolde* analyse (N=2.313) van vier 26 weken durende placebogecontroleerde klinische studies (monotherapie en *add-on*-therapie met metformine, metformine en een sulfonyleureumderivaat, en metformine en pioglitazon). De bijwerkingen die tijdens de behandeling het vaakst werden gemeld, waren hypoglykemie bij combinatie met insuline of een sulfonyleureumderivaat, vulvovaginale candidiasis, urineweginfectie en polyurie of pollakisurie (d.w.z. frequent urineren). Bijwerkingen die leidden tot stopzetting bij $\geq 0,5\%$ van alle met canagliflozine behandelde patiënten in deze studies waren vulvovaginale candidiasis (0,7% van de vrouwelijke patiënten) en balanitis of balanoposthitis (0,5% van de mannelijke patiënten). Aanvullende veiligheidsanalyses (met inbegrip van langetermijngegevens) van gegevens uit het hele canagliflozineprogramma (placebo- en actief gecontroleerde studies) werden uitgevoerd om gemelde bijwerkingen te beoordelen teneinde bijwerkingen vast te stellen (zie tabel 1) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 1 zijn gebaseerd op de *gepoolde* analyse van de vier hierboven beschreven 26 weken durende placebogecontroleerde studies (n=2.313). Bijwerkingen gerapporteerd tijdens wereldwijd postmarketing gebruik van canagliflozine zijn ook in deze tabel opgenomen. De onderstaande bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en Systeem/Orgaanklasse (SOK). De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen in tabelvorm (MedDRA) uit placebogecontroleerde studies^a en uit postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
zeer vaak	Hypoglykemie bij combinatie met insuline of sulfonylureumderivaat
soms	Dehydratie*
zelden	Diabetische ketoacidose**
Zenuwstelselaandoeningen	
soms	Duizeligheid houdingsafhankelijk*, syncope*
Bloedvataandoeningen	
soms	Hypotensie*, orthostatische hypotensie*
Maagdarmsstelselaandoeningen	
vaak	Constipatie, dorst ^b , nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen	
soms	Rash ^c , urticaria
niet bekend	Angio-oedeem ^d
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
soms	Botbreuk ^e
Nier- en urinewegaandoeningen	
vaak	Polyurie of pollakisurie ^f , urineweginfectie (pyelonefritis en urosepsis zijn postmarketing gemeld) ^f
soms	Renaal falen (voornamelijk in de context van volumedepletie)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
zeer vaak	Vulvovaginale candidiasis** ^g
vaak	Balanitis of balanoposthitis** ^h
Onderzoeken	
vaak	Dyslipidemie ⁱ , hematocriet verhoogd** ^j
soms	Bloedcreatinine verhoogd** ^k , bloedureum verhoogd** ^l , bloedkalium verhoogd** ^m , bloedfosfaat verhoogd ⁿ

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie

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

In de specifieke cardiovasculaire studie, waarin patiënten in het algemeen ouder waren en een hoger percentage aan diabetescomplicaties hadden, waren de incidenties van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie 2,8% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags, 4,6% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags en 1,9% met placebo.

Om de risicofactoren voor deze bijwerkingen na te gaan, werd een uitgebreidere *gepoolde* analyse uitgevoerd van patiënten (N=9.439) uit acht gecontroleerde fase III-studies met beide doses van canagliflozine. In deze *gepoolde* analyse hadden patiënten op lisdiuretica, patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² en patiënten van ≥ 75 jaar in het algemeen hogere incidenties van deze bijwerkingen. Voor patiënten op lisdiuretica waren de incidenties 3,2% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 8,8% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 4,7% in de controlegroep. Voor patiënten met een *baseline*-eGFR van 30 ml/min/1,73 m² tot < 60 ml/min/1,73 m² of CrCl 30 tot < 60 ml/min waren de incidenties 4,8% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 8,1% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 2,6% in de controlegroep. Bij patiënten van ≥ 75 jaar waren de incidenties 4,9% met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 8,7% met 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 2,6% in de controlegroep (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

In de specifieke cardiovasculaire studie en de uitgebreidere *gepoolde* analyse was het aantal stopzettingen als gevolg van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie en ernstige bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie bij canagliflozine niet verhoogd.

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

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

Genitale schimmelinfecties

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

Candida-balanitis of -balanoposthitis werd gemeld bij respectievelijk 4,2% en 3,7% van de mannelijke patiënten die werden behandeld met 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 300 mg canagliflozine eenmaal daags, tegenover 0,6% bij mannelijke patiënten behandeld met placebo. Onder mannelijke patiënten die canagliflozine gebruikten, had 0,9% meer dan één infectie. In totaal stopte 0,5% van de mannelijke patiënten met canagliflozine vanwege candida-balanitis of -balanoposthitis. In zeldzame gevallen werd phimosis gemeld en werd er circumcisie uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Urineweginfecties

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

Botbreuk

In een cardiovasculaire studie van 4.327 patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of een hoog risico hierop, waren de incidentiecijfers van botbreuk 1,6, 1,6 en 1,1 per 100 patiëntjaren van blootstelling aan respectievelijk canagliflozine 100 mg, 300 mg, en placebo, waarbij de onevenwichtigheid in breuken aanvankelijk optrad binnen de eerste 26 weken van therapie. In andere type 2-diabetes studies met canagliflozine, waarin een algemene diabetespopulatie van ongeveer 5.800 patiënten werd gerekruteerd, werd geen verschil in het risico op breuken waargenomen vergeleken met controle. Na 104 weken van behandeling beïnvloedde canagliflozine de botdichtheid niet negatief.

Bijzondere populaties

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

In een *gepoolde* analyse van acht placebogecontroleerde en actief gecontroleerde studies was het veiligheidsprofiel van canagliflozine bij oudere patiënten in het algemeen consistent met dat bij jongere patiënten. Patiënten van ≥ 75 jaar hadden een hogere incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (zoals houdingsafhankelijke duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie), met incidenties van 4,9%, 8,7% en 2,6% met respectievelijk 100 mg canagliflozine eenmaal daags, 300 mg canagliflozine eenmaal daags en in de controlegroep. Afnames van de eGFR (-3,6% en -5,2%) werden gemeld met respectievelijk 100 mg canagliflozine en 300 mg canagliflozine, tegenover -3,0% in de controlegroep (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Metformine

Tabel 2 geeft de bijwerkingen volgens SOK en volgens frequentie categorie die gerapporteerd zijn bij patiënten die metformine kregen als monotherapie en die niet zijn waargenomen bij patiënten die canagliflozine kregen. Frequentie categorieën zijn gebaseerd op informatie die beschikbaar is uit de Samenvatting van de productkenmerken van metformine.

Tabel 2: De frequentie van bijwerkingen van metformine vastgesteld uit klinische studie- en postmarketinggegevens

Systeem/ orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
zeer zelden	Lactatacidose, vitamine B ₁₂ -deficiëntie ^a
Zenuwstelselaandoeningen	
vaak	Smaakstoornis
Maag-darmstelselaandoeningen	
zeer vaak	Gastro-intestinale symptomen ^b
Huid- en onderhuidaandoeningen	
zeer zelden	Erytheem, pruritus, urticaria
Lever- en galaandoeningen	
zeer zelden	Afwijkende leverfunctietestwaarden, hepatitis

^a Langdurige behandeling met metformine werd geassocieerd met een daling van de absorptie van vitamine B₁₂ wat in zeer zeldzame gevallen kan leiden tot klinisch significante vitamine B₁₂-deficiëntie (bijvoorbeeld megaloblastaire anemie).

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Canagliflozine

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

Metformine

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

Behandeling

In het geval van een overdosering van Vokanamet is het verstandig de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het maag-darmkanaal verwijderen, klinische monitoring toepassen en klinische maatregelen nemen, al naargelang de klinische status van de patiënt vereist. De doeltreffendste methode om lactaat en metformine te verwijderen, is

hemodialyse. Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd tijdens een 4 uur durende hemodialyse. Canagliflozine is naar verwachting niet dialyseerbaar door peritoneaaldialysesessie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

CANAGLIFLOZINE

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

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

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

METFORMINE

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

Metformine kan via drie mechanismen werken:

- door het verlagen van de glucosevorming in de lever, door de gluconeogenese en de glucogenolyse te remmen

- in spieren, door de insulinegevoeligheid te verhogen, waardoor de perifere glucose-opname en het perifere glucosegebruik worden verbeterd
- en door de absorptie van glucose in de darmen te vertragen.

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

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

Farmacodynamische effecten van canagliflozine

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

CANAGLIFLOZINE

In totaal namen 10.285 patiënten met type 2-diabetes deel aan negen dubbelblinde gecontroleerde klinische studies naar de werkzaamheid en de veiligheid, uitgevoerd om de effecten van canagliflozine op de bloedglucoseregulatie te onderzoeken, waaronder 5.151 patiënten behandeld met canagliflozine in combinatie met metformine. De etnische verdeling van de patiënten die canagliflozine kregen, was 72% blank, 16% Aziatisch, 4% zwart en 8% overig. 16% van de patiënten was van Latijns-Amerikaanse afkomst. Ongeveer 58% van de patiënten was man. Over het geheel genomen was de gemiddelde leeftijd 59,6 jaar (*range* 21 jaar tot 96 jaar), waarvan 3.082 patiënten met een leeftijd van ≥ 65 jaar en 510 patiënten van ≥ 75 jaar. 58% van de patiënten had een *body mass index* (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebogecontroleerde studies

Canagliflozine werd onderzocht in duotherapie met metformine, in duotherapie met een sulfonylureumderivaat, in tripletherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat, in tripletherapie met metformine en pioglitazon, als *add-on*-therapie met insuline en als monotherapie

(tabel 3). In het algemeen veroorzaakte canagliflozine klinisch en statistisch significante ($p < 0,001$) resultaten ten opzichte van placebo wat betreft de bloedglucoseregulatie, waaronder geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}), het percentage patiënten dat een $HbA_{1c} < 7\%$ bereikte, verandering in nuchtere plasmaglucozewaarde (FPG) vanaf *baseline* en 2-uur postprandiaal glucose (PPG). Daarnaast werden afnames van het lichaamsgewicht en van de systolische bloeddruk waargenomen ten opzichte van placebo.

Tabel 3: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit placebogecontroleerde klinische studies^a

Duotherapie met metformine (26 weken)			
	Canagliflozine + metformine		Placebo + metformine (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	7,94	7,95	7,96
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,79	-0,94	-0,17
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N.v.t. ^c
% patiënten dat HbA _{1c} < 7% bereikte	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Lichaamsgewicht			
Baseline (gemiddelde) in kg	88,7	85,4	86,7
% verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-3,7	-4,2	-1,2
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N.v.t. ^c
Tripletherapie met metformine en sulfonylureumderivaat (26 weken)			
	Canagliflozine + metformine en sulfonylureumderivaat		Placebo + metformine en sulfonylureum-derivaat (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,13	8,13	8,12
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,85	-1,06	-0,13
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N.v.t. ^c
% patiënten dat HbA _{1c} < 7% bereikte	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Lichaamsgewicht			
Baseline (gemiddelde) in kg	93,5	93,5	90,8
% verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-2,1	-2,6	-0,7
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N.v.t. ^c
Add-on-therapie bij insuline ^d (18 weken)			
	Canagliflozine + insuline		Placebo + insuline (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gemiddelde)	8,33	8,27	8,20
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,63	-0,72	0,01
Verschil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N.v.t. ^c

% patiënten dat HbA_{1c} < 7% bereikte	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Lichaamsgewicht			
<i>Baseline</i> (gemiddelde) in kg	96,9	96,7	97,7
% verandering t.o.v. <i>baseline</i> (gecorrigeerd gemiddelde)	-1,8	-2,3	0,1
Vershil t.o.v. placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (97,5%-BI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N.v.t. ^c

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

^b p<0,001 t.o.v. placebo.

^c N.v.t.: niet van toepassing

^d Canagliflozine als *add-on*-therapie bij insuline (met of zonder andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen).

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

Een specifieke studie toonde aan dat gelijktijdige toediening van een tweemaaldaagse dosis van 50 mg en 150 mg canagliflozine als duotherapie met metformine leidde tot klinisch en statistisch significante resultaten vergeleken met placebo in glykemische controle, waaronder HbA_{1c}, het percentage van patiënten dat een HbA_{1c} < 7% bereikte, verandering van FPG ten opzichte van *baseline*, en in vermindering van lichaamsgewicht zoals getoond in tabel 4.

Tabel 4: Werkzaamheidsgegevens van een placebogecontroleerde klinische studie van canagliflozine tweemaal daags gedoseerd^a

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

^a *Intent-to-treat* populatie met gebruik van de laatste waarneming in de studie

^b p<0,001 vergeleken met placebo.

^c niet van toepassing.

^d p=0,013 vergeleken met placebo.

Actief gecontroleerde studies

Canagliflozine werd vergeleken met glimepiride als duotherapie met metformine en vergeleken met sitagliptine als tripletherapie met metformine en een sulfonyleureumderivaat (tabel 5). In vergelijking met glimepiride veroorzaakte 100 mg canagliflozine eenmaal daags als duotherapie met metformine vergelijkbare afnames van HbA_{1c} ten opzichte van *baseline* en 300 mg veroorzaakte superieure (p < 0,05) afnames van de HbA_{1c}, hetgeen een bewijs is van non-inferioriteit. Een lager percentage van patiënten behandeld met 100 mg canagliflozine eenmaal daags (5,6%) en 300 mg canagliflozine eenmaal daags (4,9%) had minstens één episode/voorval van hypoglykemie over een periode van

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

Tabel 5: Resultaten betreffende de werkzaamheid uit actief gecontroleerde klinische studies^a
Vergelijking met glimepiride als duotherapie met metformine (52 weken)

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

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

^b $p < 0,05$.

^c N.v.t.: niet van toepassing.

^d $p < 0,001$.

Bijzondere populaties

In twee studies die bij bijzondere populaties zijn uitgevoerd (oudere patiënten en patiënten met (een groot risico op) een cardiovasculaire aandoening), werd canagliflozine toegevoegd aan de huidige stabiele diabetesbehandelingen van de patiënten (dieet, monotherapie of combinatietherapie).

Oudere patiënten

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

Nuchtere plasma glucose

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

Postprandiale glucose

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

Lichaamsgewicht

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

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

Cardiovasculaire veiligheid

In de fase II en III klinische studies met 9.632 patiënten met type 2-diabetes werd een van tevoren gespecificeerde interim meta-analyse uitgevoerd naar voorvallen die waren beoordeeld als grote cardiovasculaire voorvallen. Hierin hadden 4.327 patiënten (44,9%) een cardiovasculaire aandoening of een hoog risico op een cardiovasculaire aandoening. Zij nemen deel aan een nog lopende

cardiovasculaire studie. De *hazard ratio* voor het samengestelde primaire eindpunt (tijd tot een *event* van cardiovasculaire sterfte, niet-fatale beroerte, niet-fataal myocardinfarct en onstabiele angina pectoris waarvoor hospitalisatie nodig was) was voor canagliflozine (beide doses *gepooled*) *versus* de gecombineerde actieve en placebocontrolegroepen 0,91 (95%-BI: 0,68; 1,22). Daarom was er geen bewijs van een toename in cardiovasculair risico met canagliflozine ten opzichte van de comparators. De *hazard ratios* voor de doses van 100 mg en 300 mg canagliflozine eenmaal daags waren vergelijkbaar.

Bloeddruk

In een analyse van vier 26 weken durende placebogecontroleerde studies (N=2.313) resulteerde behandeling met 100 mg en 300 mg canagliflozine eenmaal daags in gemiddelde verlagingen van de systolische bloeddruk van respectievelijk -3,9 mmHg en -5,3 mmHg, tegenover -0,1 mmHg bij placebo, en in een geringer effect op de diastolische bloeddruk, met gemiddelde veranderingen voor 100 mg canagliflozine eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags van respectievelijk -2,1 mmHg en -2,5 mmHg, tegenover -0,3 mmHg voor placebo. Er was geen noemenswaardige verandering in de hartfrequentie.

Patiënten met baseline $HbA_{1c} > 10\%$ tot $\leq 12\%$

Een substudie bij patiënten met een *baseline* HbA_{1c} van $> 10\%$ tot $\leq 12\%$, met canagliflozine als monotherapie, resulteerde in verlagingen in HbA_{1c} ten opzichte van *baseline* (niet gecorrigeerd voor placebo) van respectievelijk -2,13% en -2,56% voor 100 mg en 300 mg canagliflozine eenmaal daags.

METFORMINE

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

- een significante daling van het absolute risico van diabetes-gerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) *versus* alleen een dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0023$, en *versus* de gecombineerde sulfonylureumderivaat- en insulinenomotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0034$
- een significante daling van het absolute risico van diabetes-gerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen een dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,017$
- een significante daling van het absolute risico van algemene mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren *versus* alleen een dieet 20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren, ($p=0,011$), en *versus* de gecombineerde sulfonylureumderivaat- en insulinenomotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,021$)
- een significante daling van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen een dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,01$).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

VOKANAMET

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

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

CANAGLIFLOZINE

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

Absorptie

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

Distributie

Het gemiddelde *steady-state* distributievolume (V_d) van canagliflozine na een eenmalige intraveneuze infusie bij gezonde personen was 119 liter. Dit geeft aan dat er een uitgebreide weefseldistributie is. Canagliflozine wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (99%), voornamelijk aan albumine. De eiwitbinding is onafhankelijk van de plasmaconcentraties van canagliflozine. De plasma-eiwitbinding wordt niet in relevante mate veranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie.

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

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

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

Bijzondere populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

Canagliflozine werd in verwaarloosbare mate verwijderd door hemodialyse.

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Deze verschillen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Ouderen ($\geq$ 65 jaar oud)

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de farmacokinetische kenmerken van canagliflozine bij pediatriese patiënten.

Andere bijzondere populaties

Farmacogenetica

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

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

METFORMINE

Absorptie

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

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

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Canagliflozine

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

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

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

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

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

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

Metformine

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

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

Canagliflozine/Metformine

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

150 mg/1000 mg:
Macrogol 3350
Polyvinylalcohol
Talk
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootten:

1 x 20 filmomhulde tabletten

1 x 60 filmomhulde tabletten

180 (3 x 60) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

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

EU/1/14/918/0010 (20 tabletten)

EU/1/14/918/0011 (60 tabletten)

EU/1/14/918/0012 (180 tabletten)

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening: 23 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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

• Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

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

Een RMP-update wordt ingediend:

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

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

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

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

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 filmomhulde tabletten

60 filmomhulde tabletten

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tabletten)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tabletten)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tabletten)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg - 20 tabletten)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg - 60 tabletten)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 tabletten)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tabletten)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tabletten)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tabletten)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg - 20 tabletten)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg - 60 tabletten)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 tabletten)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1.000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1.000 mg

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

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

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

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

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

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

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

20 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tabletten)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tabletten)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tabletten)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg - 20 tabletten)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg - 60 tabletten)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 tabletten)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tabletten)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tabletten)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tabletten)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg - 20 tabletten)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg - 60 tabletten)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 tabletten)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET (multiverpakking)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

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

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

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

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

Multiverpakking: 180 (3 verpakkingen van 60) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

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

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

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

canagliflozine/metforminehydrochloride

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

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

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

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

Wat is type 2-diabetes?

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft nier- of leverproblemen.
- U heeft een ernstige infectie.
- U heeft veel water uit uw lichaam verloren (uitdroging), bijvoorbeeld door langdurige of ernstige diarree, of wanneer u een aantal keren achter elkaar heeft gebraakt.
- U heeft een diabetisch precoma.
- U heeft diabetische ketoacidose (een complicatie van diabetes met hoog suikergehalte in het bloed, snel gewichtsverlies, voelt zich ziek [misselijkheid] of bent ziek [braken]).
- U heeft onlangs een hartaanval gehad of heeft ernstige problemen met de bloedsomloop, zoals 'shock' of ademhalingsproblemen.
- U drinkt overmatig alcohol (ofwel elke dag ofwel af en toe).
- U heeft hartfalen of heeft dit recent gehad.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- om te bespreken wat u kunt doen om uitdroging te voorkomen
- als u type 1-diabetes heeft (uw lichaam maakt helemaal geen insuline aan). Vokanamet mag niet worden gebruikt om deze aandoening te behandelen.
- als u snel gewicht verliest, zich misselijk voelt of moet overgeven, maagpijn heeft, extreme dorst heeft, snel en diep gaat ademen, verward bent, ongewoon slaperig of moe bent, als uw adem zoetig ruikt, als u een zoete smaak of een metaalsmaak in uw mond heeft of als uw urine of zweet anders gaat ruiken, ga dan onmiddellijk naar een arts of naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Deze symptomen zouden een teken kunnen zijn van 'diabetische ketoacidose' – een probleem dat iemand met diabetes kan krijgen omdat er verhoogde hoeveelheden 'ketonlichamen' in de urine of in het bloed zitten, wat kan worden gezien in laboratoriumtesten. Het risico op het krijgen van diabetische ketoacidose kan verhoogd zijn bij langdurig vasten, overmatig gebruik van alcohol, uitdroging, plotselinge dalingen in uw dosis insuline, of als u door een grote operatie of een ernstige ziekte meer insuline nodig heeft.
- als u ooit een ernstige hartaandoening heeft gehad of als u een beroerte heeft gehad
- als u geneesmiddelen gebruikt om uw bloeddruk te verlagen (antihypertensiva) of als u ooit een lage bloeddruk heeft gehad (hypotensie). Meer informatie vindt u hieronder bij 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'.

Nierfunctie

Uw nieren zullen worden gecontroleerd voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken en zolang u dit geneesmiddel gebruikt. Dit gebeurt met een bloedtest.

Let op bijwerkingen

Lactatacidose is een medische noodsituatie en moet in een ziekenhuis worden behandeld. Als u symptomen van lactatacidose heeft, waaronder zich ziek voelen (misselijkheid) of ziek zijn (braken), buikpijn, ernstige zwakte, spierkrampen, onverklaarbaar gewichtsverlies, snelle ademhaling, of het koud hebben of zich ongemakkelijk voelen, **stop dan onmiddellijk met het gebruik van Vokanamet en neem onmiddellijk contact op met een arts of ga onmiddellijk naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis.** Zie rubriek 4.

Operaties en röntgenopnamen

Vertel het uw arts als u Vokanamet inneemt en als u het volgende dient te ondergaan:

- een operatie onder algemene narcose, spinale of peridurale anesthesie. Het is mogelijk dat u de inname van Vokanamet enkele dagen moet stopzetten vóór en na de operatie.
- een röntgenopname waarbij u een kleurstof geïnjecteerd krijgt. U moet de inname van Vokanamet stopzetten vóór of op het moment van de röntgenopname en gedurende 2 of meer dagen erna. Voordat u Vokanamet opnieuw inneemt, moet uw nierfunctie worden getest.

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

Glucose in de urine

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Vokanamet wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vokanamet nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geneesmiddel kan namelijk invloed hebben op de werking van bepaalde andere geneesmiddelen. Andersom kunnen bepaalde andere geneesmiddelen ook invloed hebben op de werking van dit geneesmiddel.

Vertel het in het bijzonder aan uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- insuline of een sulfonylureumderivaat (zoals glimepiride of glipizide) voor diabetes – misschien wil uw arts de dosis verlagen om te voorkomen dat uw bloedsuikerwaarde te laag wordt (hypoglykemie)
- geneesmiddelen om uw bloeddruk te verlagen (antihypertensiva), waaronder vochtafdrijvende middelen (gebruikt om overmaat aan water uit uw lichaam te verwijderen, ook wel ‘plastabletten’ genoemd), aangezien dit geneesmiddel uw bloeddruk eveneens kan verlagen doordat het overmaat aan water in het lichaam verwijdt. Mogelijke symptomen die erop wijzen dat u te veel vocht uit het lichaam verliest, staan vermeld onder ‘Uitdroging’ in rubriek 4.
- sint-janskruid (een kruidenmiddel om depressie te behandelen)
- carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital (geneesmiddelen gebruikt voor de controle van epileptische aanvallen)
- efavirenz of ritonavir (geneesmiddelen gebruikt voor behandeling van een HIV-infectie)
- rifampicine (een antibioticum gebruikt voor behandeling van tuberculose)
- colestyramine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de hoeveelheid cholesterol in uw bloed te verlagen). Zie rubriek 3, ‘Hoe gebruikt u dit middel?’.
- digoxine of digitoxine (geneesmiddelen gebruikt voor bepaalde hartproblemen). Het kan nodig zijn om de hoeveelheid digoxine of digitoxine in uw bloed te controleren als het tegelijk wordt ingenomen met Vokanamet.
- dabigatran (een bloedverdunner, die het risico op de vorming van bloedklonters verkleint)
- geneesmiddelen die alcohol bevatten. Zie rubriek ‘Waarop moet u letten met alcohol?’.
- jodiumhoudende contrastmiddelen (geneesmiddelen die worden gebruikt tijdens een röntgenopname). Zie rubriek ‘Operaties en röntgenopnamen’.
- cimetidine (geneesmiddel dat wordt gebruikt om maagproblemen te behandelen)
- corticosteroïden (worden gebruikt om diverse aandoeningen te behandelen, zoals ernstige ontsteking van de huid of bij astma) die via de mond, met een injectie of inhalatie worden gegeven
- bèta-2-agonisten (zoals salbutamol of terbutaline) die worden gebruikt om astma te behandelen.

Waarop moet u letten met alcohol?

Vermijd de consumptie van grote hoeveelheden alcohol, of geneesmiddelen die alcohol bevatten, wanneer u dit geneesmiddel inneemt. Wanneer u te veel alcohol consumeert, loopt u een groter risico op een ophoping van melkzuur in uw bloed (lactatacidose). De kans hierop is groter als u al vast, ondervoed bent of leverproblemen heeft. Zie rubriek ‘Let op bijwerkingen’ en rubriek 4.

Zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

Hoeveel moet u innemen?

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

Hoe moet u dit middel innemen?

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

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

Dieet en lichaamsbeweging

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

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer van dit geneesmiddel heeft ingenomen dan u zou moeten, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

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

Als u stopt met het gebruik van dit middel

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

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

- te veel melkzuur in uw bloed (lactaatacidose). Dit komt vaker voor bij personen met nierproblemen. Lactaatacidose kan ook worden veroorzaakt door overmatig alcoholgebruik of langdurig vasten.
Mogelijke symptomen van lactaatacidose zijn:
 - zich ziek voelen (misselijkheid) of ziek zijn (braken)
 - buikpijn
 - ernstige zwakte
 - spierkrampen
 - onverklaarbaar gewichtsverlies
 - snelle ademhaling
 - het koud hebben of zich ongemakkelijk voelen.

Stop met het innemen van Vokanamet en neem zo snel mogelijk contact op met een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:

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

- te veel vochtverlies uit uw lichaam (uitdroging). Dit komt vaker voor bij oudere personen (75 jaar of ouder), personen met nierproblemen en personen die plastabletten innemen (vochtafdrijvende middelen).
Mogelijke symptomen van uitdroging zijn:
 - licht in het hoofd of duizelig voelen
 - flauwvallen of duizeligheid of flauwvallen bij het opstaan
 - een zeer droge of plakkerige mond, erge dorst hebben
 - zich zeer zwak of vermoeid voelen
 - weinig of niet plassen
 - snelle hartslag.

Ga onmiddellijk naar een dokter of naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

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

Dit zijn de tekenen van diabetische ketoacidose (zie ook rubriek 2, Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?):

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

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

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

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

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

Mogelijke symptomen van een laag bloedsuikergehalte zijn:

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

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

Andere bijwerkingen wanneer alleen canagliflozine wordt ingenomen:

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

- vaginale schimmelinfectie.

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

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

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

- huiduitslag of een rode huid - deze kan jeuken en er kunnen bultjes, vochtscheiding en blaren bij optreden
- galbulten
- bloedtesten kunnen veranderingen aantonen die gerelateerd zijn aan de nierfunctie (verhoogd creatinine of ureum) of verhoging in kalium
- bloedtesten kunnen verhogingen van het fosfaatgehalte in uw bloed aantonen
- botbreuk
- nierfalen (voornamelijk als gevolg van te veel vochtverlies uit uw lichaam).

Niet bekend

- ernstige allergische reactie (waaronder zwelling van het gezicht, de lippen, mond, tong of keel die kan leiden tot problemen met ademen of slikken).

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

- zeer vaak: ziek voelen (misselijkheid), ziek zijn (braken), diarree, buikpijn, en verlies van eetlust
- vaak: een metaalsmaak (smaakstoornis)
- zeer zelden: verlaagd gehalte vitamine B₁₂ (kan anemie (laag aantal rode bloedcellen) veroorzaken), stoornissen in leverfunctietest, hepatitis (een probleem met uw lever), en jeuk.

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren beneden 30°C.

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

- 150 mg/850 mg tabletten: macrogol (3350), polyvinylalcohol, talk, titaniumdioxide (E171) en ijzeroxide geel (E172).
- 150 mg/1.000 mg tabletten: macrogol (3350), polyvinylalcohol, talk, titaniumdioxide (E171), ijzeroxide rood (E172) en ijzeroxide zwart (E172).

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

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

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

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliša 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 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

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 Ατδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσία
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

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
Vaisalandie/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

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Andere informatiebronnen

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