

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin, og 850 mg metforminhydroklorid.

Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin, og 1000 mg metforminhydroklorid.

Vokanamet 150 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin, og 850 mg metforminhydroklorid.

Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin, og 1000 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

Tabletten er rosa, kapselformet, 20 mm lang, filmdrasjert og preget med "CM" på den ene siden og "358" på den andre siden.

Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Tabletten er beige, kapselformet, 21 mm lang, filmdrasjert og preget med "CM" på den ene siden og "551" på den andre siden.

Vokanamet 150 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

Tabletten er lysegul, kapselformet, 21 mm lang, filmdrasjert og preget med "CM" på den ene siden og "418" på den andre siden.

Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Tabletten er lilla, kapselformet, 22 mm lang, filmdrasjert og preget med "CM" på den ene siden og "611" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Vokanamet er indisert til voksne med type 2 diabetes mellitus som tillegg til diett og fysisk aktivitet:

- hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollerte på sine maksimale tolererte doser av metformin alene
- i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes, hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollerte med metformin og disse legemidlene
- hos pasienter som allerede behandles med kombinasjonen kanagliflozin og metformin som separate tabletter.

For studieresultater med hensyn til kombinasjon av behandlinger, effekter på glykemisk kontroll og kardiovaskulære hendelser, samt de undersøkte populasjonene, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne med normal nyrefunksjon (estimert glomerulusfiltrasjonshastighet [eGFR] ≥ 90 ml/minutt/1,73 m²)

Dosen av glukosesenkende behandling med Vokanamet bør tilpasses individuelt basert på pasientens nåværende regime, effekt og tolerabilitet, ved bruk av anbefalt døgndose på 100 mg eller 300 mg kanagliflozin og uten å overskride anbefalt maksimal døgndose av metformin oralt.

Hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollerte på maksimal tolerert dose metformin

Hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollerte på metformin, bør den anbefalte startdosen av Vokanamet gi kanagliflozin dosert som 50 mg to ganger daglig pluss den dosen av metformin som allerede brukes eller nærmeste terapeutisk egnede dose. Hos pasienter som tåler en dose av Vokanamet inneholdende kanagliflozin 50 mg og trenger strengere glykemisk kontroll, kan dosen økes til Vokanamet inneholdende 150 mg kanagliflozin to ganger daglig (se nedenfor og pkt. 4.4).

Hos pasienter som bytter fra separate tabletter med kanagliflozin og metformin

Hos pasienter som bytter fra separate tabletter med kanagliflozin og metformin, bør Vokanamet innledes med samme totale døgndose av kanagliflozin og metformin som allerede brukes eller nærmeste terapeutisk egnede dose av metformin.

Dosetitrering med kanagliflozin (tillagt optimal dose av metformin) bør vurderes før pasienten bytter til Vokanamet.

Hos pasienter som tåler Vokanamet inneholdende kanagliflozin 50 mg og trenger strengere glykemisk kontroll, kan det vurderes å øke dosen til Vokanamet inneholdende 150 mg kanagliflozin.

Det bør utvises forsiktighet ved økning av dosen av Vokanamet inneholdende 50 mg kanagliflozin til 150 mg kanagliflozin hos pasienter ≥ 75 år, pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom og andre pasienter hvor innledende kanagliflozinindusert diurese utgjør en risiko (se pkt. 4.4). Hos pasienter med tegn på væsketap anbefales det å korrigere denne tilstanden før oppstart med Vokanamet (se pkt. 4.4).

Når Vokanamet brukes som tilleggsbehandling til insulin eller et insulinsekresjonsstimulerende middel (f.eks. sulfonylurea), kan det vurderes å bruke en lavere dose av insulin eller det insulinsekresjonsstimulerende midlet for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.5 og 4.8).

Spesielle populasjoner

Eldre

Da metformin delvis elimineres via nyrene og nedsatt nyrefunksjon forekommer hyppigere hos eldre pasienter, bør Vokanamet brukes med forsiktighet ved økende alder. Regelmessig kontroll av nyrefunksjon er påkrevd for å forebygge metforminrelatert laktacidose, spesielt hos eldre pasienter. Det bør tas hensyn til risikoen for væsketap forbundet med kanagliflozin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Vokanamet er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nyresvikt (eGFR < 30 ml/minutt) (se pkt. 4.3).

En eGFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige dosen av metformin bør helst fordeles på 2-3 daglige doser.

Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m².

Dersom ingen passende styrke av Vokanamet er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen (se tabell 1).

Tabell 1: Anbefalinger for dosejustering

eGFR ml/minutt/1,73 m ²	Metformin	Kanagliflozin
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Maksimal total daglig dose er 300 mg.
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Kanagliflozin bør ikke innledes. Pasienter som tåler kanagliflozin kan fortsette bruk med en maksimal total daglig dose på 100 mg.
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Kanagliflozin bør ikke brukes.
< 30	Metformin er kontraindisert.	Kanagliflozin er ikke undersøkt ved sterkt nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Vokanamet er kontraindisert til pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av virkestoffet metformin (se pkt. 4.3 og 5.2). Det foreligger ingen klinisk erfaring med Vokanamet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Vokanamet hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Vokanamet skal tas oralt to ganger daglig til måltider for å redusere gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin. Tablettene skal svelges hele.

Dersom en dose blir glemt skal den tas så snart pasienten husker det, hvis ikke det er tid for neste dose. I så tilfelle skal pasienten droppe den glemte dosen og ta legemidlet til neste faste tidspunkt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk prekoma
- Alvorlig nyresvikt ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2 og 4.4)
- Akutte tilstander med fare for nyrepåvirkning som: dehydrering, alvorlig infeksjon, sjokk (se pkt. 4.4);
- Akutt eller kronisk sykdom som kan medføre vevshypoksi som: hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig hjerteinfarkt, sjokk
- Nedsatt leverfunksjon, akutt alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.2 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler [NSAIDs]), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med Vokanamet. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta Vokanamet og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ($< 7,35$), økt laktatnivå i plasma ($> 5 \text{ mmol/l}$) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Risikoen for laktacidose må vurderes ved uspesifikke tegn som muskelkramper med fordøyelsesproblemer som magesmerter og uttalt asteni.

Nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon forekommer hyppig og asymptomatisk hos eldre pasienter. Spesiell forsiktighet bør utvises i situasjoner hvor nyrefunksjonen kan reduseres, f.eks. ved oppstart av behandling med antihypertensiva eller diuretika og ved oppstart av behandling med et NSAID.

Effekten av kanagliflozin for glykemisk kontroll avhenger av nyrefunksjonen, og effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende hos pasienter med sterkt

nedsatt nyrefunksjon (se pkt 4.2).

Hos pasienter med en eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/minutt ble det rapportert en høyere insidens av bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon), spesielt med 300 mg dose. I tillegg ble det hos slike pasienter rapportert flere tilfeller av forhøyet kalium og større økninger i serumkreatinin og blodureanitrogen (BUN) (se pkt. 4.8).

Derfor bør kanagliflozindosen begrenses til 100 mg daglig hos pasienter med eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/minutt, og kanagliflozin bør ikke brukes til glykemisk kontroll hos pasienter med en eGFR vedvarende < 45 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl < 45 ml/minutt (se pkt. 4.2).

Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Vokanamet skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil (se pkt. 4.2 og 4.5).

Kirurgi

Da Vokanamet inneholder metformin må Vokanamet seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

Vitamin B₁₂-reduksjon/mangel

Metformin kan redusere serumnivåer av vitamin B₁₂. Risikoen for lave vitamin B₁₂-nivåer øker med økende metformindose, behandlingsvarighet og/eller hos pasienter med risikofaktorer som er kjent for å forårsake vitamin B₁₂-mangel. Ved mistanke om vitamin B₁₂-mangel (som anemi eller nevropati), bør serumnivåer av vitamin B₁₂ overvåkes. Periodisk overvåking av vitamin B₁₂ kan være nødvendig hos pasienter med risikofaktorer for vitamin B₁₂-mangel. Metforminbehandlingen bør fortsette så lenge den tolereres og ikke er kontraindisert, og passende supplerende behandling for vitamin B₁₂-mangel gis i tråd med gjeldende kliniske retningslinjer.

Bruk hos pasienter med risiko for bivirkninger forbundet med væsketap

Som følge av virkningsmekanismen induserer kanagliflozin, ved å øke urinutskillelse av glukose (UGE), en osmotisk diurese, som kan redusere intravaskulært volum og redusere blodtrykket (se pkt. 5.1). I kontrollerte kliniske studier av kanagliflozin ble økte bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon og hypotensjon) oftere sett med en døgndose på 300 mg kanagliflozin og hyppigst de første tre månedene (se pkt. 4.8).

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter hvor et kanagliflozinindusert blodtrykksfall kan utgjøre en risiko, som pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter med en eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m², pasienter som bruker antihypertensiva og har en anamnese med hypotensjon, pasienter som bruker diuretika samt eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 4.2 og 4.8).

Grunnet væsketap ble det vanligvis sett små gjennomsnittlige reduksjoner i eGFR de første 6 ukene etter behandlingsstart med kanagliflozin. Hos pasienter som er utsatte for større reduksjoner i intravaskulært volum, som beskrevet over, ble det av og til sett større reduksjoner i eGFR (> 30 %), som gradvis bedret seg, og sjelden krevde avbrudd i behandlingen med kanagliflozin (se pkt. 4.8).

Pasienter bør rådes til å rapportere symptomer på væsketap. Kanagliflozin er ikke anbefalt til bruk hos pasienter som får loop-diuretika (se pkt. 4.5) eller har væsketap, f.eks. grunnet akutt sykdom (som

gastrointestinal sykdom).

Ved samtidige tilstander som kan medføre væsketap (som gastrointestinal sykdom) hos pasienter som får Vokanamet, anbefales tett overvåkning av væskestatus (f.eks. fysisk undersøkelse, blodtrykksmåling, laboratorieprøver, inkludert nyrefunksjonsprøver) og serumelektrolytter. Midlertidig avbrudd av behandling med Vokanamet kan vurderes hos pasienter som får væsketap mens de får behandling med Vokanamet, til tilstanden er korrigert. Ved behandlingsavbrudd bør hyppigere glukoseovervåkning vurderes.

Diabetisk ketoacidose

Sjeldne tilfeller av diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert livstruende og fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere, inkludert kanagliflozin. I flere tilfeller var tilstanden atypisk med kun moderat økte blodglukoseverdier, under 14 mmol/l (250 mg/dl). Det er ikke kjent om høyere doser av kanagliflozin gir økt sannsynlighet for DKA. Risikoen for DKA er tilsynelatende større hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon som trenger insulin.

Risikoen for diabetisk ketoacidose må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Pasienter skal umiddelbart undersøkes for ketoacidose dersom disse symptomene oppstår, uavhengig av blodglukosenivået.

Behandling med Vokanamet skal abrytes umiddelbart hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA.

Behandling skal avbrytes hos pasienter som er innlagt på sykehus for akutte alvorlige medisinske sykdommer. Hvis mulig, holde tilbake Vokanamet i en egnet periode (dager) før større operasjoner inkludert abdominal og bariatrisk, eller andre invasive prosedyrer forbundet med langvarig faste. Overvåking for serumketoner er anbefalt. Vurder alternativ antihyperglykemisk behandling, inkludert insulin.

Måling av ketoner i blod foretrekkes fremfor måling i urin. Behandlingen med Vokanamet kan gjenopptas når ketonverdiene er normale og pasientens tilstand er stabilisert.

Før oppstart av behandling med Vokanamet skal pasientens anamnese evalueres for faktorer som kan disponere for ketoacidose.

Diabetisk ketoacidose kan forlenges etter seponering av Vokanamet hos noen pasienter, det vil si at den kan vare lenger enn forventet ut fra plasmahalveringstiden til kanagliflozin (se pkt. 5.2). Langvarig glukosuri har blitt observert sammen med vedvarende DKA. Kanagliflozin-uavhengige faktorer kan være involvert i lengre perioder med DKA. Insulinmangel kan bidra til forlenget diabetisk ketoacidose og må korrigeres når det bekreftes.

Pasienter som kan ha høyere risiko for DKA er pasienter med en lav betacellefunksjonsreserve (f.eks. type 2 diabetespasienter med lavt C-peptid eller latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt i anamnesen), pasienter med tilstander som fører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering, pasienter med redusert insulindose og pasienter med økt insulinbehov på grunn av akutt sykdom, kirurgi eller alkoholmisbruk. SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Reoppstart med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt med mindre en annen klar utløsende faktor er påvist og løst.

Sikkerhet og effekt av kanagliflozin hos pasienter med type 1 diabetes er ikke fastslått, og Vokanamet skal ikke brukes til behandling av pasienter med diabetes type 1. Begrensede data fra kliniske studier antyder at DKA forekommer med frekvensen vanlig hos pasienter med type 1 diabetes som behandles med SGLT2-hemmere.

Amputasjoner i underekstremiteter

I kliniske langtidsstudier av kanagliflozin hos pasienter med type 2 diabetes og påvist kardiovaskulær sykdom (CVD) eller minst 2 risikofaktorer for CVD, ble kanagliflozin assosiert med en økt risiko for amputasjon i underekstremitet *i forhold til placebo* (henholdsvis 0,63 mot 0,34 hendelser per 100 pasientår), og denne økningen oppsto hovedsakelig i tær og mellomfot (se pkt. 4.8). I en klinisk langtidsstudie av pasienter med type 2 diabetes og diabetisk nyresykdom, ble det ikke observert noen forskjell i risiko for amputasjon i underekstremiteter hos pasienter som ble behandlet med 100 mg kanagliflozin i forhold til placebo. I denne studien ble forbyggende tiltak iverksatt, som beskrevet under. Da en underliggende mekanisme ikke har blitt fastslått, er risikofaktorer, bortsett fra generelle risikofaktorer, for amputasjon ikke kjent.

Før oppstart med Vokanamet skal faktorer i pasientens anamnese som kan øke risikoen for amputasjon vurderes. Som et sikkerhetstiltak bør det overveies å overvåke pasienter med høyere risiko for amputasjon nøye, og informere pasientene om viktigheten av rutinemessig forebyggende fotpleie og opprettholde tilstrekkelig hydrering. Det bør også overveies å seponere behandling med Vokanamet hos pasienter som utvikler tilstander som kan medføre amputasjon, som hudsår, infeksjon, osteomyelitt eller gangren i underekstremiteter.

Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av nekrotiserende fasciitt av perineum (også kjent som Fourniers gangren) etter markedsføring, har blitt rapportert hos kvinnelige og mannlige pasienter som har brukt SGLT2-hemmere. Dette er en sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og behandling med antibiotika.

Pasienter bør rådes til å oppsøke lege dersom de opplever en kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem, eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Vær oppmerksom på at enten urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør Vokanamet seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

Forhøyet hematokritverdi

Hematokritøkning ble observert ved kanagliflozinbehandling (se pkt. 4.8). Det kreves derfor nøye overvåking hos pasienter som allerede har en forhøyet hematokritverdi.

Eldre

Eldre pasienter kan ha større risiko for væsketap, behandles oftere med diuretika og har oftere nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter ≥ 75 år er det rapportert høyere forekomst av bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon). I tillegg ble det rapportert større reduksjoner i eGFR hos slike pasienter (se pkt. 4.2 og 4.8).

Genitale soppinfeksjoner

I samsvar med mekanismen for hemming av natrium-glukose-kotransportør 2 (SGLT2) med økt UGE, er det rapportert vulvovaginal candidiasis hos kvinner og balanitt eller balanopostitt hos menn i kliniske studier med kanagliflozin (se pkt. 4.8). Mannlige og kvinnelige pasienter med tidligere genitale soppinfeksjoner var mer utsatte for å få en infeksjon. Balanitt eller balanopostitt forekom primært hos ikke omskårne mannlige pasienter, som medførte fimose i noen tilfeller og/eller omskjæring. De fleste genitale soppinfeksjoner ble behandlet ved lokalbehandling med antimykotika, forskrevet av lege eller ved egenbehandling mens behandling med Vokanamet fortsatte.

Urinveisinfeksjoner

Tilfeller av kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt og urosepsis, er rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med kanagliflozin, noe som ofte medfører behandlingsavbrudd. Midlertidig avbrudd av kanagliflozin bør vurderes hos pasienter med kompliserte urinveisinfeksjoner.

Hjertesvikt

Erfaring med New York Heart Association (NYHA) klasse III er begrenset, og det foreligger ingen erfaring fra kliniske studier med kanagliflozin ved NYHA klasse IV.

Urinprøver

På grunn av virkningsmekanismen til kanagliflozin vil pasienter som tar Vokanamet teste positivt for glukose i urin.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen farmakokinetiske legemiddelinteraksjonsstudier er blitt utført med Vokanamet, men slike studier er blitt utført med de enkelte virkestoffene (kanagliflozin og metformin). Samtidig inntak av kanagliflozin (300 mg én gang daglig) og metformin (2000 mg én gang daglig) hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til kanagliflozin eller metformin.

Kanagliflozin

Farmakodynamiske interaksjoner

Diuretika

Kanagliflozin kan ha additiv effekt til diuretika og kan øke risikoen for dehydrering og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Kanagliflozin er ikke anbefalt til bruk hos pasienter som får loop-diuretika.

Insulin og insulinsekresjonsstimulerende midler

Insulin og insulinsekresjonsstimulerende midler, som sulfonylurea, kan medføre hypoglykemi. Det kan derfor være nødvendig med en lavere dose av insulin eller et insulinsekresjonsstimulerende middel for å redusere risikoen for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med Vokanamet (se pkt. 4.2 og 4.8).

Farmakokinetiske interaksjoner

Andre legemidlers påvirkning av kanagliflozin

Kanagliflozin metaboliseres primært ved glukuronidkonjugering mediert av UDP-glukuronyltransferase 1A9 (UGT1A9) og 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin transporteres av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Enzyminduktorer (som johannesurt [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturater, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) kan medføre redusert kanagliflozineksponering. Etter samtidig bruk av kanagliflozin og rifampicin (en induktor av forskjellige aktive transportproteiner og

legemiddelmetaboliserende enzymer) ble det observert 51 % og 28 % reduksjon i kanagliflozins systemiske eksponering (areal under kurven, AUC) og maksimale konsentrasjon ($C_{\max}$). Denne reduksjonen i kanagliflozineksponeringen kan redusere effekten.

Dersom en kombinert induktor av UGT-enzymet og transportproteiner må gis samtidig med kanagliflozin, bør glykemisk kontroll overvåkes for å vurdere kanagliflozinresponsen. Dersom en induktor av UGT-enzymet må gis samtidig med kanagliflozin, kan det vurderes å øke dosen til Vokanamet inneholdende 150 mg to ganger daglig dersom pasienten tåler kanagliflozin 50 mg to ganger daglig og trenger ytterligere glykemisk kontroll (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kolestyramin kan potensielt redusere kanagliflozineksponering. Kanagliflozindosering bør foretas minst 1 time før eller 4-6 timer etter administrasjon av et middel som øker utskillelsen av galle, for å begrense mulig interferens med dets absorpsjon.

Interaksjonsstudier indikerer at farmakokinetikken til kanagliflozin ikke påvirkes av metformin, hydroklortiazid, orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrol), ciklosporin og/eller probenecid.

Kanagliflozins påvirkning av andre legemidler

Digoksin

Kombinasjon av kanagliflozin 300 mg én gang daglig i 7 dager og en enkeltdose av digoksin på 0,5 mg etterfulgt av 0,25 mg daglig i 6 dager medførte 20 % økning i AUC og 36 % økning i $C_{\max}$ for digoksin, sannsynligvis som følge av P-gp-hemming. Det er observert at kanagliflozin hemmer P-gp *in vitro*. Pasienter som tar digoksin eller andre hjerteglykosider (f.eks. digitoksin) bør overvåkes godt.

Litium

Samtidig bruk av en SGLT2-hemmer med litium kan redusere serumkonsentrasjonen av litium. Overvåk serumkonsentrasjonen av litium nøyer under behandling med kanagliflozin, spesielt under oppstart og doseendringer.

Dabigatran

Effekt av samtidig administrasjon av kanagliflozin (en svak P-gp-hemmer) på dabigatraneteksilat (et P-gp-substrat) er ikke undersøkt. Da dabigatrankonsentrasjonen kan øke i nærvær av kanagliflozin, bør pasienten overvåkes (for tegn på blødning eller anemi) når dabigatran kombineres med kanagliflozin.

Simvastatin

Kombinasjon av kanagliflozin 300 mg én gang daglig i 6 dager og en enkeltdose av simvastatin (CYP3A4-substrat) på 40 mg medførte 12 % økning i AUC og 9 % økning i $C_{\max}$ for simvastatin og 18 % økning i AUC og 26 % økning i $C_{\max}$ for simvastatinsyre. Økningen i eksponeringen for simvastatin og simvastatinsyre anses ikke klinisk relevant.

Det kan ikke utelukkes at kanagliflozin hemmer BCRP på intestinale nivå, og økt eksponering kan derfor forekomme med legemidler som transporteres av BCRP, f.eks. visse statiner som rosuvastatin og visse legemidler mot kreft.

I interaksjonsstudier hadde kanagliflozin ved steady-state ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrol), glibenklamid, paracetamol, hydroklortiazid eller warfarin.

Legemiddel/laboratorieanalyse-interferens

1,5-AG-analyse

Økt glukoseutskillelse i urin med kanagliflozin kan gi falskt lavt nivå av 1,5-anhydroglusitol (1,5-AG) og upålitelige 1,5-AG-målinger ved vurdering av glykemisk kontroll. 1,5-AG-analyse bør derfor ikke

brukes til vurdering av glykemisk kontroll hos pasienter som bruker Vokanamet. For ytterligere opplysninger kan det være tilrådelig å kontakte spesifikk tilvirker av 1,5-AG-analysen.

Metformin

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose (spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon) på grunn av virkestoffet metformin i Vokanamet (se pkt. 4.4). Inntak av alkohol og alkoholholdige legemidler bør unngås.

Joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrasjon av jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøkelser kan medføre nyresvikt, som resulterer i metforminakkumulering og risiko for laktacidose. Vokanamet må derfor seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kationiske legemidler

Kationiske legemidler som elimineres ved nyretubulisekresjon (f.eks. cimetidin) kan interagere med metformin ved å konkurrere om vanlige tubulære transportsystemer i nyrene. En studie utført med syv friske forsøkspersoner viste at cimetidin, gitt som 400 mg to ganger daglig, økte metformins AUC med 50 % og $C_{\max}$ med 81 %. Tett overvåking av glykemisk kontroll, dosejustering innenfor anbefalt dosering og endringer i diabetesbehandlingen bør derfor vurderes når kationiske legemidler som elimineres ved nyretubulisekresjon gis samtidig (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Glukokortikoider (brukt systemisk eller lokalt), beta-2-agonister og diuretika har hyperglykemisk aktivitet. Pasienten bør informeres og hyppigere blodglukosekontroll bør foretas, spesielt ved oppstart av behandling med slike legemidler. Ved behov bør dosen av glukosesenkende legemidler justeres ved behandling med og ved seponering av slike legemidler.

Da de kan redusere nyrefunksjonen kan diuretika (spesielt loop-diuretika) øke risikoen for laktacidose forbundet med metformin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av kanagliflozin eller Vokanamet hos gravide kvinner. Dyrestudier med kanagliflozin har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

En begrenset mengde data på bruk av metformin hos gravide kvinner indikerer ingen økt risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Vokanamet skal ikke brukes under graviditet. Ved påvisning av graviditet skal behandling med Vokanamet seponeres.

Amming

Ingen studier med lakterende dyr er blitt utført med kombinasjonen av virkestoffene i Vokanamet. Det er ukjent om kanagliflozin og/eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av kanagliflozin/metabolitter i melk, samt farmakologisk medierte effekter hos diende avkom og juvenile rotter eksponert for kanagliflozin (se pkt. 5.3). Metformin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker i små mengder. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Vokanamet skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Vokanamets påvirkning av fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt. Det ble ikke observert påvirkning fra kanagliflozin eller metformin på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vokanamet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid advares om risikoen for hypoglykemi når Vokanamet brukes som tilleggsbehandling til insulin eller et insulinsekresjonsstimulerende middel, samt den økte risikoen for bivirkninger forbundet med væsketap, som postural svimmelhet (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Kanagliflozin

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til kanagliflozin ble undersøkt hos 22 645 pasienter med type 2 diabetes, inkludert evalueringen av kanagliflozin i kombinasjon med metformin hos 16 334 pasienter. I tillegg ble det gjennomført en 18-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert fase 2-studie med dosering to ganger daglig (kanagliflozin 50 mg eller 150 mg som tilleggsbehandling til metformin 500 mg) med 279 pasienter, hvor 186 pasienter ble behandlet med kanagliflozin som tilleggsbehandling til metformin.

Primærvurderingen av sikkerhet og tolerabilitet ble foretatt i en samlet analyse (N = 2313) av fire 26-ukers placebokontrollerte, kliniske studier (monoterapi og tilleggsbehandling til metformin, metformin og et sulfonylurea samt metformin og pioglitazon). De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling var hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller et sulfonylurea, vulvovaginal candidiasis, urinveisinfeksjon og polyuri eller pollakisuri (dvs. høy vannlatingsfrekvens). Bivirkninger som medførte seponering hos $\geq 0,5$ % av alle kanagliflozinbehandlede pasienter i disse studiene var vulvovaginal candidiasis (0,7 % av kvinnelige pasienter) og balanitt eller balanopostitt (0,5 % av mannlige pasienter). Ytterligere sikkerhetsanalyser (inkludert langtidsdata) av data fra hele kanagliflozinprogrammet (studier med placebo og aktiv kontroll) ble gjennomført for å vurdere rapporterte uønskede hendelser for å identifisere bivirkninger (se tabell 2) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 2 er basert på samlet analyse av studiene med placebo- og aktiv kontroll beskrevet ovenfor. Bivirkninger rapportert fra verdensomspennende bruk av kanagliflozin etter markedsføring er også tatt med i tabellen. Bivirkningene listet opp nedenfor er klassifisert i henhold til frekvens og organklasser. Frekvenskategoriene er definert ved følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige

data).

Tabell 2: Bivirkningstabell (MedDRA) fra studier med placebo^c og aktiv kontroll^c og fra erfaring etter markedsføring

Organklassesytem Frekvens	Bivirkning
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
svært vanlige	Vulvovaginal candidiasis ^{b,j}
Vanlige	Balanitt eller balanopostitt ^{b,k} , urinveisinfeksjon ^c (pyelonefritt og urosepsis er rapportert etter markedsføring)
ikke kjent	Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren) ^d
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
sjeldne	Anafylaktisk reaksjon
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
svært vanlige	Hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller sulfonylurea ^c
mindre vanlige	Dehydrering ^a
sjeldne	Diabetisk ketoacidose ^b
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
mindre vanlige	Postural svimmelhet ^a , synkope ^a
<i>Karsykdommer</i>	
mindre vanlige	Hypotensjon ^a , ortostatisk hypotensjon ^a
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
vanlige	Forstoppelse, tørste ^f , kvalme
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
mindre vanlige	Fotosensitivitet, utslett ^g , urticaria
sjeldne	Angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
mindre vanlige	Benfraktur ^h
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
vanlige	Polyuri eller pollakisuri ⁱ
mindre vanlige	Nyresvikt (hovedsakelig i forbindelse med væsketap)
<i>Undersøkelser</i>	
vanlige	Dyslipidemi ^l , økt hematokrit ^{b, m}
mindre vanlige	Økt blodkreatinin ^{b, n} , økt blodurea ^{b, o} , økt blodkalium ^{b, p} , økt blodfosfat ^q
<i>Kirurgiske og medisinske prosedyrer</i>	
mindre vanlige	Amputasjoner i underekstremiteter (hovedsakelig av tær og mellomfot), spesielt hos pasienter med høy risiko for hjertesykdom ^b

^a Forbundet med væsketap, se pkt. 4.4 og beskrivelse av bivirkninger nedenfor.

^b Se pkt. 4.4 og beskrivelse av bivirkninger nedenfor.

^c Se beskrivelse av bivirkninger nedenfor.

^d Se pkt. 4.4.

^e Sikkerhetsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (inkludert studier med pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, eldre pasienter [≥ 55 år til ≤ 80 år], pasienter med økt kardiovaskulær og renal risiko) samsvarer

	generelt med bivirkningene identifisert i denne tabellen.
f	Tørste omfatter betegnelse tørste, munntørhet og polydipsi.
g	Utslett omfatter betegnelse erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett, pustulært utslett og vesikulært utslett.
h	Relatert til benfraktur, se beskrivelse av bivirkninger nedenfor.
i	Polyuri eller pollakisuri omfatter betegnelse polyuri, pollakisuri, påtrengende vannlatingsbehov, nokturni og økt urinmengde.
j	Vulvovaginal candidiasis omfatter betegnelse vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal soppinfeksjon, vulvovaginit, vaginal infeksjon, vulvitt og genital soppinfeksjon.
k	Balanitt eller balanopostitt omfatter betegnelse balanitt, balanopostitt, balanittcandida og genital soppinfeksjon.
l	Gjennomsnittlig prosentvis økning fra baseline for kanagliflozin 100 mg og 300 mg mot placebo var 3,4 % og 5,2 % mot 0,9 % for total kolesterol, 9,4 % og 10,3 % mot 4,0 % for HDL-kolesterol, 5,7 % og 9,3 % mot 1,3 % for LDL-kolesterol, 2,2 % og 4,4 % mot 0,7 % for ikke-HDL-kolesterol og 2,4 % og 0,0 % mot 7,6 % for triglyserider.
m	Gjennomsnittlig endring fra baseline i hematokrit var henholdsvis 2,4 % og 2,5 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,0 % for placebo.
n	Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i kreatinin var henholdsvis 2,8 % og 4,0 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 1,5 % for placebo.
o	Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i blodureanitrogen var henholdsvis 17,1 % og 18,0 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 2,7 % for placebo.
p	Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i blodkalium var henholdsvis 0,5 % og 1,0 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,6 % for placebo.
q	Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i serumfosfat var henholdsvis 3,6 % og 5,1 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 1,5 % for placebo.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Amputasjon i underekstremiteter

Hos pasienter med type 2 diabetes som hadde påvist kardiovaskulær sykdom eller minst to risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom, var kanagliflozin forbundet med en høyere risiko for amputasjon i underekstremiteter, som observert i det integrerte CANVAS-programmet som besto av CANVAS og CANVAS-R, to store, randomiserte, placebokontrollerte langtidsstudier som evaluerte 10 134 pasienter. Ubalansen oppsto så tidlig som i de første 26 behandlingsukene. Pasienter i CANVAS og CANVAS-R ble fulgt i henholdsvis 5,7 og 2,1 år i gjennomsnitt. Uavhengig av behandling med kanagliflozin eller placebo, var risikoen for amputasjon høyest hos pasienter med en anamnese ved baseline med tidligere amputasjon, perifer karsykdom og nevropati. Risikoen for amputasjon i underekstremiteter var ikke doseavhengig. Amputasjonsresultatene fra det integrerte CANVAS-programmet er vist i tabell 3.

Det var ingen forskjell i risikoen for amputasjon i underekstremiteter forbundet med bruken av kanagliflozin 100 mg *i forhold til* placebo (henholdsvis 1,2 mot 1,1 hendelser per 100 pasientår [HR: 1,11; 95 % CI 0,79, 1,56]) i en langtidsstudie av renale hendelser for 4397 pasienter med type 2 diabetes og diabetisk nyresykdom (se pkt. 4.4). I andre studier med type 2 diabetes og kanagliflozin, som inkluderte en generell diabetespopulasjon på 8114 pasienter, ble det ikke observert noen forskjell fra kontroll i risiko for amputasjon i underekstremiteter.

Tabell 3: Integrert analyse av amputasjoner i CANVAS og CANVAS-R

	Placebo N = 4344	kanagliflozin N = 5790
Totalt antall forsøkspersoner med hendelser, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Insidensrate (per 100 pasientår)	0,34	0,63
HR (95 % CI) vs. placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Liten amputasjon, n (%) [*]	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Stor amputasjon, n (%) [†]	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Merk: Insidens er basert på antall pasienter med minst én amputasjon, og ikke totalt antall amputasjonshendelser. En pasients oppfølging beregnes fra dag 1 til dato for første amputasjonshendelse. Noen pasienter hadde mer enn én amputasjon. Prosentandelen av små og store amputasjoner er basert på høyeste amputasjonsnivå for hver pasient.

^{*} Tær og mellomfot

[†] Ankel, under kne og over kne

Blant forsøkspersoner i CANVAS-programmet som hadde en amputasjon, var tær og mellomfot de hyppigste stedene (71 %) i begge behandlingsgrupper (se tabell 3). Flere amputasjoner (hvor noen omfattet begge underekstremiteter) ble observert mindre hyppig og i tilsvarende andel i begge behandlingsgrupper.

Infeksjoner, diabetiske fotsår, perifer arteriell sykdom og gangren i underekstremiteter var de vanligste medisinske hendelsene forbundet med behov for amputasjon i begge behandlingsgrupper (se pkt. 4.4).

Bivirkninger forbundet med væsketap

I den samlede analysen av de fire 26-ukers placebokontrollerte studiene var forekomsten av alle bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon, dehydrering og synkope) 1,2 % for kanagliflozin 100 mg én gang daglig, 1,3 % for kanagliflozin 300 mg én gang daglig og 1,1 % for placebo. Forekomsten ved kanagliflozinbehandling i de to studiene med aktiv kontroll var tilsvarende som for sammenligningspreparater.

I en av de dedikerte langtids-, kardiovaskulærstudiene (CANVAS), hvor pasientene generelt var eldre med høyere andel av diabeteskomplikasjoner, var insidensratene for bivirkninger forbundet med væsketap 2,3 med kanagliflozin 100 mg, 2,9 med kanagliflozin 300 mg og 1,9 med placebo, hendelser per 100 pasientår.

For å vurdere risikofaktorer for disse bivirkningene ble det foretatt en større samleanalyse (N = 12 441) med pasienter fra 13 kontrollerte fase 3- og fase 4-studier, inkludert begge doser av kanagliflozin. I denne samleanalysen hadde pasienter som brukte loop-diuretika, pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m² til < 60 ml/minutt/1,73 m² og pasienter ≥ 75 år generelt høyere forekomst av disse bivirkningene. Hos pasienter som brukte loop-diuretika var insidensratene 5,0 med kanagliflozin 100 mg og 5,7 med kanagliflozin 300 mg sammenlignet med 4,1 hendelser per 100 pasientår med eksponering i kontrollgruppen. Hos pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m² til < 60 ml/minutt/1,73 m² var insidensratene 5,2 med kanagliflozin 100 mg og 5,4 med kanagliflozin 300 mg sammenlignet med 3,1 hendelser per 100 pasientår med eksponering i kontrollgruppen. Hos pasienter ≥ 75 år var insidensratene 5,3 med kanagliflozin 100 mg og 6,1 med kanagliflozin 300 mg sammenlignet med 2,4 hendelser per 100 pasientår med eksponering i kontrollgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I den dedikerte kardiovaskulærstudien og den store samleanalysen, samt i den dedikerte studien av nyrehendelser, var forekomsten av seponering som følge av bivirkninger forbundet med væsketap og alvorlige bivirkninger forbundet med væsketap ikke økt med kanagliflozin.

Hypoglykemi ved tilleggsbehandling til insulin eller insulinsekresjonsstimulerende midler

Frekvensen av hypoglykemi var lav (ca. 4 %) i behandlingsgruppene, inkludert placebo, ved bruk som monoterapi eller tilleggsbehandling til metformin. Når kanagliflozin ble lagt til insulinbehandling ble hypoglykemi observert hos henholdsvis 49,3 %, 48,2 % og 36,8 % av pasientene behandlet med kanagliflozin 100 mg én gang daglig, kanagliflozin 300 mg én gang daglig og placebo, og alvorlige hypoglykemi forekom hos henholdsvis 1,8 %, 2,7 % og 2,5 % av pasientene behandlet med kanagliflozin 100 mg én gang daglig, kanagliflozin 300 mg én gang daglig og placebo. Når kanagliflozin ble lagt til en sulfonylurea-behandling ble hypoglykemi observert hos henholdsvis 4,1 %, 12,5 % og 5,8 % av pasientene behandlet med kanagliflozin 100 mg én gang daglig, kanagliflozin 300 mg én gang daglig og placebo (se pkt. 4.2 og 4.5).

Genitale soppinfeksjoner

Vulvovaginal candidiasis (inkludert vulvovaginitt og vulvovaginal soppinfeksjon) ble rapportert hos henholdsvis 10,4 % og 11,4 % av kvinnelige pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og kanagliflozin 300 mg én gang daglig, sammenlignet med 3,2 % hos placebobehandlede kvinnelige pasienter. De fleste rapporter om vulvovaginal candidiasis forekom de første fire månedene

med kanagliflozinbehandling. Blant kvinnelige pasienter som brukte kanagliflozin, fikk 2,3 % mer enn én infeksjon. Totalt seponerte 0,7 % av alle kvinnelige pasienter kanagliflozin som følge av vulvovaginal candidiasis (se pkt. 4.4). I CANVAS-programmet var median infeksjonsvarighet lengre i kanagliflozingruppen sammenlignet med placebogruppen.

Candidabalanitt eller -balanopostitt forekom hos mannlige pasienter med en insidensrate på 2,98 og 0,79 hendelser per 100 pasientår for henholdsvis kanagliflozin og placebo. Blant mannlige pasienter som brukte kanagliflozin, fikk 2,4 % mer enn én infeksjon. Seponering av kanagliflozin hos mannlige pasienter som følge av candidabalanitt eller -balanopostitt forekom med en insidensrate på 0,37 hendelser per 100 pasientår. Fimose ble rapportert med en insidensrate på 0,39 og 0,07 hendelser per 100 pasientår for henholdsvis kanagliflozin og placebo. Omskjæring ble foretatt med en insidensrate på 0,31 og 0,09 hendelser per 100 pasientår for henholdsvis kanagliflozin og placebo (se pkt. 4.4).

Urinveisinfeksjoner

I kliniske studier ble urinveisinfeksjoner hyppigere rapportert med kanagliflozin 100 mg og 300 mg én gang daglig (5,9 % og 4,3 %) sammenlignet med 4,0 % med placebo. De fleste infeksjonene var lette til moderate uten økt forekomst av alvorlige bivirkninger. I disse studiene responderte forsøkspersonene på standardbehandling mens de fortsatte med kanagliflozinbehandling.

Tilfeller av kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt og urosepsis, er imidlertid rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med kanagliflozin, noe som ofte medfører behandlingsavbrudd.

Benfraktur

I en kardiovaskulær studie (CANVAS) med 4327 behandlede forsøkspersoner med påvist eller minst to risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom, var insidensratene for alle bekreftede benfrakturer henholdsvis 1,6, 1,8 og 1,1 per 100 pasientår med oppfølging for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo, og ubalansen i frakturer oppsto i løpet av de første 26 behandlingsukene.

I to andre langtidsstudier og i studier som ble gjennomført i den generelle diabetespopulasjonen, ble det ikke observert noen forskjell mellom frakturrisiko med kanagliflozin *i forhold til* kontroll. I en annen kardiovaskulær studie (CANVAS-R) med 5807 behandlede forsøkspersoner med påvist eller minst to risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom, var insidensratene for alle bekreftede benfrakturer henholdsvis 1,1 og 1,3 hendelser per 100 pasientår med oppfølging for kanagliflozin og placebo.

I en langtidsstudie av renale hendelser for 4397 behandlede forsøkspersoner med type 2 diabetes og diabetisk nyresykdom, var insidensrater for alle bekreftede benfrakturer 1,2 hendelser per 100 pasientår med oppfølging for både kanagliflozin 100 mg og placebo. I andre studier med type 2 diabetes og kanagliflozin, som inkluderte en generell diabetespopulasjon på 7729 pasienter og der benfrakturer ble bekreftet, var insidensratene for alle bekreftede benfrakturer henholdsvis 1,2 og 1,1 per 100 pasientår med oppfølging for kanagliflozin og kontroll. Etter 104 ukers behandling hadde kanagliflozin ingen negativ effekt på benmineraltettheten.

Spesielle populasjoner

Eldre

I en samleanalyse av 13 placebokontrollerte studier med aktiv kontroll samsvarte sikkerhetsprofilen hos eldre pasienter generelt med sikkerhetsprofilen hos yngre pasienter. Pasienter ≥ 75 år hadde høyere forekomst av bivirkninger forbundet med væsketap (som postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon) med insidensrater på henholdsvis 5,3, 6,1 og 2,4 hendelser per 100 pasientår med eksponering for kanagliflozin 100 mg én gang daglig, kanagliflozin 300 mg én gang daglig og i kontrollgruppen. Reduksjon i eGFR (-3,4 og -4,7 ml/minutt/1,73 m²) ble rapportert med kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg, sammenlignet med kontrollgruppen (-4,2 ml/minutt/1,73 m²). Gjennomsnittlig baseline eGFR var henholdsvis 62,5, 64,7 og

63,5 ml/minutt/1,73 m² for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og i kontrollgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med baseline eGFR på < 60 ml/minutt/1,73 m² hadde høyere forekomst av bivirkninger forbundet med væsketap (f.eks. postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon) med insidensrater på henholdsvis 5,3, 5,1 og 3,1 hendelser per 100 pasientår med eksponering for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

Den totale insidensrate av forhøyet serumkalium var høyere hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon med insidensrater på henholdsvis 4,9, 6,1 og 5,4 hendelser per 100 pasientår med eksponering for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo. Vanligvis var økningene forbigående og krevde ikke spesifikk behandling.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ble økninger i serumkreatinin på 9,2 µmol/l og BUN på ca. 1,0 mmol/l observert med begge doser av kanagliflozin.

Insidensratene for stor reduksjon i eGFR (> 30 %) når som helst under behandlingen var henholdsvis 7,3, 8,1 og 6,5 hendelser per 100 pasientår med eksponering for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo. Ved siste verdi etter baseline var insidensratene for slik reduksjon 3,3 for pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg, 2,7 for kanagliflozin 300 mg og 3,7 hendelser per 100 pasientår med eksponering for placebo (se pkt. 4.4).

Pasienter behandlet med kanagliflozin fikk uavhengig av baseline eGFR et innledende fall i gjennomsnittlig eGFR. Deretter ble eGFR opprettholdt eller gradvis økt ved fortsatt behandling. Gjennomsnittlig eGFR returnerte til baseline etter seponering av behandlingen, noe som indikerer at hemodynamiske endringer kan bidra til disse nyrefunksjonsforandringene.

Metformin

Tabell 4 presenterer bivirkninger etter organklassesystem og etter frekvenskategori rapportert hos pasienter som fikk metformin som monoterapi og som ikke ble observert hos pasienter som fikk kanagliflozin. Frekvenskategorier er basert på informasjon tilgjengelig fra metformins preparatomtale.

Tabell 4: Frekvens av bivirkninger av metformin identifisert i kliniske studier og etter markedsføring

Organklassesystem Frekvens	Bivirkning
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
vanlige	Vitamin B ₁₂ -reduksjon/mangel
svært sjeldne	Laktacidose
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
vanlige	Smaksforstyrrelser
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
svært vanlige	Gastrointestinale symptomer ^b
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
svært sjeldne	Erytem, pruritus, urticaria
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
svært sjeldne	Unormale leverfunksjonsprøver, hepatitt

^a Metformin kan ofte redusere serumnivåer av vitamin B₁₂, som kan medføre klinisk signifikant vitamin B₁₂-mangel (f.eks. megaloblastanemi). Risikoen for lave vitamin B₁₂-nivåer øker med økende metformindose, behandlingsvarighet og/eller hos pasienter med risikofaktorer som er kjent for å forårsake vitamin B₁₂-mangel. Periodisk overvåking av vitamin B₁₂-nivåer anbefales hos disse pasientene.

^b Gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og nedsatt appetitt forekommer hyppigst ved behandlingsstart og går over av seg selv i de fleste tilfeller.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Kanagliflozin

Enkelt doser inntil 1600 mg kanagliflozin hos friske forsøkspersoner og kanagliflozin 300 mg to ganger daglig i 12 uker hos pasienter med type 2 diabetes ble generelt godt tolerert.

Metformin

Hypoglykemi er ikke sett med metforminhydrokloriddoser inntil 85 g, selv om laktacidose har forekommet ved slike anledninger. Stor overdosering med metformin eller samtidig risiko kan medføre laktacidose. Laktacidose er en akutt medisinsk tilstand og må behandles på sykehus. Den mest effektive metoden for å fjerne laktat og metformin er hemodialyse.

Behandling

Ved en overdosering med Vokanamet bør det iverksettes vanlige støttetiltak, f.eks. fjerne uabsorbert materiale fra gastrointestinaltraktus, starte klinisk overvåkning og iverksette kliniske tiltak basert på pasientens kliniske status. Den mest effektive metoden for å fjerne laktat og metformin er hemodialyse. Kanagliflozin ble i ubetydelig grad fjernet ved en 4-timers hemodialyseøkt. Kanagliflozin forventes ikke å være dialyserbart ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD16.

Virkningsmekanisme

Vokanamet kombinerer to orale glukosesenkende legemidler med forskjellige og komplementære virkningsmekanismer som bedrer glykemisk kontroll hos pasienter med type 2 diabetes: kanagliflozin, en hemmer av SGLT2-transportør, og metforminhydroklorid som tilhører biguanidgruppen.

Kanagliflozin

SGLT2-transportøren uttrykt i proksimale nyretubuli, er ansvarlig for hoveddelen av reabsorpsjon av filtrert glukose fra tubulær lumen. Det er vist at pasienter med diabetes har økt renal glukosereabsorpsjon som kan bidra til vedvarende forhøyet blodglukosekonsentrasjon. Kanagliflozin er en oralt aktiv SGLT2-hemmer. Ved å hemme SGLT2 vil kanagliflozin redusere reabsorpsjon av filtrert glukose og senke renal glukosegrense (RT_G), og dermed øke UGE og senke forhøyet plasmakonsentrasjon av glukose ved denne insulinuavhengige mekanismen hos pasienter med type 2 diabetes. Økningen i UGE ved SGLT2-hemming innebærer også en osmotisk diurese, hvor den diuretiske effekten medfører en reduksjon i systolisk blodtrykk. Økningen i UGE medfører et kaloritap og derfor en reduksjon i kroppsvekt, som vist i studier med pasienter med type 2 diabetes.

Kanagliflozins virkning ved å øke UGE og direkte senke plasmaglukose er uavhengig av insulin. Bedring ved homeostasemodellvurdering av betacellefunksjon (HOMA-betacelle) og bedret

insulinsekresjonsrespons hos betaceller på et blandet måltid er observert i kliniske studier med kanagliflozin.

I fase 3-studier ga administrasjon av kanagliflozin 300 mg én gang daglig før et måltid større reduksjon i postprandial glukosebelastning enn observert med 100 mg dose én gang daglig. Denne effekten ved 300 mg dose av kanagliflozin kan delvis skyldes lokal hemming av intestinal SGLT1 (et viktig intestinalt glukosetransportprotein) forbundet med forbigående høy konsentrasjon av kanagliflozin i intestinal lumen før legemiddelabsorpsjon (kanagliflozin er en lavpotent hemmer av SGLT1-transportøren). Studier har ikke vist glukosemalabsorpsjon med kanagliflozin.

Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykemiske effekter, som reduserer både basalt og postprandialt nivå av glukose i plasma. Metformin stimulerer ikke insulinsekresjon og medfører derfor ikke hypoglykemi.

Metformin har tre mulige virkningsmekanismer:

- reduksjon av glukoseproduksjon i lever ved hemming av glukoneogenese og glykogenolyse
- økning av insulinfølsomheten i muskler, med bedring av perifert opptak og utnyttelse av glukose
- forsinket intestinal glukoseabsorpsjon

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase. Metformin øker transportkapasiteten hos membranglukosetransportørene GLUT-1 og GLUT-4.

Metformin har uavhengig av sin effekt på glykemi, gunstig effekt på lipidmetabolisme hos mennesker. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte kliniske studier av middels og lang varighet. Metformin reduserer total kolesterol-, LDL-kolesterol- og triglyseridnivåene.

Farmakodynamiske effekter av kanagliflozin

Etter enkeltdoser og gjentatte orale doser av kanagliflozin gitt til pasienter med type 2 diabetes, ble det observert doseavhengig reduksjon i RT_G og økning i UGE. Fra en startverdi for RT_G på ca. 13 mmol/l, ble det sett maksimal reduksjon av 24-timers gjennomsnittlig RT_G med 300 mg døgndose til ca. 4 mmol/l til 5 mmol/l hos pasienter med type 2 diabetes i fase 1-studier, noe som indikerer lav risiko for behandlingsindusert hypoglykemi. Reduksjonen i RT_G medførte økt UGE hos pasienter med type 2 diabetes behandlet med 100 mg eller 300 mg kanagliflozin én gang daglig, som varierte fra 77 g/døgn til 119 g/døgn i fase 1-studiene. Den observerte UGE medførte et tap på 308 kcal/døgn til 476 kcal/døgn. Reduksjonen i RT_G og økningen i UGE vedvarte i en 26-ukers doseringsperiode hos pasienter med type 2 diabetes. Det ble sett moderat økning (vanligvis < 400 ml til 500 ml) i døgurninvolum som avtok over flere dager med dosering. Urinutskillelse av urinsyre ble forbigående økt av kanagliflozin (økt med 19 % sammenlignet med baseline på dag 1 og avtok deretter til 6 % på dag 2 og 1 % på dag 13). Dette var ledsaget av en vedvarende reduksjon i serumkonsentrasjonen av urinsyre på ca. 20 %.

I en enkeltdose-studie med pasienter med type 2 diabetes, medførte behandling med 300 mg før et blandet måltid forsinket intestinal glukoseabsorpsjon og redusert postprandial glukose via både en renal og en ikke-renal mekanisme.

Klinisk effekt og sikkerhet

Både bedring av glykemisk kontroll og reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er en vesentlig del av behandlingen av type 2 diabetes.

Samtidig bruk av kanagliflozin og metformin er undersøkt hos pasienter med type 2 diabetes som er utilstrekkelig kontrollerte på metformin alene eller i kombinasjon med andre glukosesenkende legemidler.

Ingen studier av klinisk effekt er blitt utført med Vokanamet, men det er vist at Vokanamet er bioekvivalent med kanagliflozin og metformin gitt samtidig som individuelle tabletter til friske forsøkspersoner.

Kanagliflozin

Glykemisk effekt og sikkerhet

Totalt 10 501 pasienter med type 2 diabetes deltok i ti dobbeltblindede, kontrollerte kliniske studier av effekt og sikkerhet gjennomført for å vurdere kanagliflozins effekt på glykemisk kontroll, inkludert 5151 pasienter behandlet med kanagliflozin i kombinasjon med metformin. Rasefordelingen blant pasientene som fikk kanagliflozin var 72 % hvite, 16 % asiater, 5 % svarte og 8 % andre grupper. 17 % av pasientene hadde hispano- eller latinoopphav. 58 % av pasientene var menn. Pasientenes gjennomsnittsalder var 59,5 år (21 år til 96 år), 3135 pasienter var ≥ 65 år og 513 pasienter var ≥ 75 år. 58 % av pasientene hadde en kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m². I det kliniske utviklingsprogrammet ble 1085 pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m² til < 60 ml/minutt/1,73 m² undersøkt.

Placebokontrollerte studier

Kanagliflozin ble undersøkt som dobbeltbehandling med metformin, dobbeltbehandling med et sulfonyleurea, trippelbehandling med metformin og et sulfonyleurea, trippelbehandling med metformin og pioglitazon og tilleggsbehandling til insulin samt som monoterapi (tabell 5). Generelt ga kanagliflozin klinisk og statistisk signifikante ($p < 0,001$) resultater i forhold til placebo for glykemisk kontroll, inkludert glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}), prosentandelen av pasienter som oppnådde HbA_{1c} < 7 %, endring fra baseline i fastende plasmaglukose (FPG) og 2-timers postprandial glukose (PPG). I tillegg ble det observert reduksjon i kroppsvekt og systolisk blodtrykk i forhold til placebo.

Kanagliflozin ble også undersøkt som trippelbehandling med metformin og sitagliptin, og dosert med et titreringsregime, med en startdose på 100 mg titrert til 300 mg så tidlig som i uke 6 hos pasienter med behov for ytterligere glykemisk kontroll som hadde tilfredsstillende eGFR og tålte kanagliflozin 100 mg (tabell 5). Kanagliflozin dosert med et titreringsregime ga klinisk og statistisk signifikante ($p < 0,001$) resultater i forhold til placebo for glykemisk kontroll, inkludert HbA_{1c} og endring fra baseline i FPG, og en statistisk signifikant ($p < 0,01$) bedring i prosentandelen av pasienter som oppnådde HbA_{1c} < 7 %. I tillegg ble det observert reduksjon i kroppsvekt og systolisk blodtrykk i forhold til placebo.

Tabell 5: Effekresultater fra placebokontrollerte kliniske studier^a

Dobbelbehandling med metformin (26 uker)			
	Kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	7,94	7,95	7,96
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,79	-0,94	-0,17
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pasienter (%) som oppnådde HbA _{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Kroppsvekt			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	88,7	85,4	86,7
%-endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-3,7	-4,2	-1,2
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c

Trippelbehandling med metformin og sulfonylurea (26 uker)			
	Kanagliflozin + metformin og sulfonylurea		Placebo + metformin og sulfonylurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	8,13	8,13	8,12
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,85	-1,06	-0,13
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pasienter (%) som oppnådde HbA _{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kroppsvekt			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	93,5	93,5	90,8
%-endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-2,1	-2,6	-0,7
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Tilleggsbehandling til insulin ^d (18 uker)			
	Kanagliflozin + insulin		Placebo + insulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	8,33	8,27	8,20
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,63	-0,72	0,01
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pasienter (%) som oppnådde HbA _{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kroppsvekt			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	96,9	96,7	97,7
%-endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-1,8	-2,3	0,1
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c
Trippelbehandling med metformin og sitagliptin ^e (26 uker)			
	Kanagliflozin + metformin og sitagliptin ^g		Placebo + metformin og sitagliptin (N = 106)
	(N = 107)		
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	8,53		8,38
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,91		-0,01
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)		
Pasienter (%) som oppnådde HbA _{1c} < 7 %	32 ^f		12
Fastende plasmaglukose (mg/dl)			
Baseline (gjennomsnitt)	186		180
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-30		-3

Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-27 ^b (-40; -14)	
Kroppsvekt		
Baseline (gjennomsnitt) i kg	93,8	89,9
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-3,4	-1,6
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)	

^a "Intent-to-treat"-populasjon med bruk av siste observasjon i studien før behandling med glykemisk nødmedisin.

^b $p < 0,001$ sammenlignet med placebo.

^c Ikke relevant.

^d Kanagliflozin som tilleggsbehandling til insulin (med eller uten andre glukosesenkende legemidler).

^e Kanagliflozin 100 mg opptitrert til 300 mg.

^f $p < 0,01$ sammenlignet med placebo.

^g 90,7 % av forsøkspersoner i kanagliflozingruppen opptitrert til 300 mg.

I tillegg til studiene presentert over, var glykemiske effektresultater observert i en 18-ukers substudie med dobbeltbehandling med et sulfonyleurea og en 26-ukers trippelbehandlingsstudie med metformin og pioglitazon generelt sammenlignbare med de som var observert i andre studier.

En dedikert studie viste at bruk av kanagliflozin 50 mg og 150 mg dosert to ganger daglig som dobbeltbehandling med metformin ga klinisk og statistisk signifikante resultater i forhold til placebo for glykemisk kontroll, inkludert HbA_{1c}, prosentandelen av pasienter som oppnådde HbA_{1c} < 7 %, endring fra baseline FPG og reduksjon kroppsvekt, som vist i tabell 6.

Tabell 6: Effektresultater fra placebokontrollerte kliniske studier av kanagliflozin dosert to ganger daglig^a

	Kanagliflozin		Placebo (N = 93)
	50 mg to ganger daglig (N = 93)	150 mg to ganger daglig (N = 93)	
HbA _{1c} (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	7,63	7,53	7,66
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,45	-0,61	-0,01
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pasienter (%) som oppnådde HbA _{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Kroppsvekt			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	90,59	90,44	90,37
%-endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-2,8	-3,2	-0,6
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a "Intent-to-treat"-populasjon med bruk av siste observasjon i studien.

^b $p < 0,001$ sammenlignet med placebo.

^c Ikke relevant.

^d $p = 0,013$ sammenlignet med placebo.

Studier med aktiv kontroll

Kanagliflozin ble sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin, og sammenlignet med sitagliptin som trippelbehandling med metformin og et sulfonyleurea (tabell 7).

Kanagliflozin 100 mg én gang daglig som dobbeltbehandling med metformin ga tilsvarende reduksjon i HbA_{1c} fra baseline og 300 mg ga større ($p < 0,05$) reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med glimepirid, noe som viser at kanagliflozin ikke er dårligere enn glimepirid. En lavere andel av pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg én gang daglig (5,6 %) og kanagliflozin 300 mg én gang daglig (4,9 %) fikk minst én hypoglykemiepisode i løpet av 52 ukers behandling sammenlignet med gruppen behandlet med glimepirid (34,2 %). I en studie som sammenlignet kanagliflozin 300 mg én gang daglig med sitagliptin 100 mg som trippelbehandling med metformin og et sulfonylurea, viste kanagliflozin en reduksjon i HbA_{1c} som ikke var dårligere ($p < 0,05$) eller som var bedre ($p < 0,05$) i forhold til sitagliptin. Forekomsten av hypoglykemiepisoder med kanagliflozin 300 mg én gang daglig og sitagliptin 100 mg var henholdsvis 40,7 % og 43,2 %. Det ble også observert signifikant reduksjon i kroppsvekt og systolisk blodtrykk sammenlignet med både glimepirid og sitagliptin.

Tabell 7: Effekteresultater fra kliniske studier med aktiv kontroll^a

Tabell 14. Effekterelaterte kliniske studier med aktiv kontroll

Sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin (52 uker)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrert) + metformin
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	(N = 482)
HbA_{1c} (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	7,78	7,79	7,83
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-0,82	-0,93	-0,81
Forskjell fra glimepirid (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Kroppsvekt			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	86,8	86,6	86,6
%-endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-4,2	-4,7	1,0
Forskjell fra glimepirid (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Sammenlignet med sitagliptin som trippelbehandling med metformin og sulfonylurea (52 uker)			
	Kanagliflozin 300 mg + metformin og sulfonylurea (N = 377)		Sitagliptin 100 mg + metformin og sulfonylurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Baseline (gjennomsnitt)	8,12		8,13
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-1,03		-0,66
Forskjell fra sitagliptin (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 %	47,6		35,3
Kroppsvekt			
Baseline (gjennomsnitt) i kg	87,6		89,6
%-endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-2,5		0,3
Forskjell fra sitagliptin (justert gjennomsnitt) (95 % CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

- ^a "Intent-to-treat"-populasjon med bruk av siste observasjon i studien før behandling med glykemisk nødmedisin.
^b $p < 0,05$.
^c Ikke relevant.
^d $p < 0,001$.

Kanagliflozin som innledende kombinasjonsbehandling med metformin

Kanagliflozin ble evaluert i kombinasjon med metformin som innledende kombinasjonsbehandling hos pasienter med type 2 diabetes uten effekt av kostholdsending og fysisk aktivitet. Kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg i kombinasjon med metformin XR ga en statistisk signifikant større bedring av HbA_{1c} sammenlignet med de respektive kanagliflozindosene (100 mg og 300 mg) alene eller metformin XR alene (tabell 8).

Tabell 8: Resultater fra 26 ukers klinisk studie med aktiv kontroll med kanagliflozin som innledende kombinasjonsbehandling med metformin*

Effektparameter	Metformin XR (N = 237)	Kanagliflozin 100 mg (N = 237)	Kanagliflozin 300 mg (N = 238)	Kanagliflozin 100 mg + metformin XR (N = 237)	Kanagliflozin 300 mg + metformin XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Baseline (gjennomsnitt)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Forskjell fra kanagliflozin 100 mg (justert gjennomsnitt) (95 % CI) [†]				-0,40 [‡] (-0,59, -0,21)	
Forskjell fra kanagliflozin 300 mg (justert gjennomsnitt) (95 % CI) [†]					-0,36 [‡] (-0,56, -0,17)
Forskjell fra metformin XR (justert gjennomsnitt) (95 % CI) [†]		-0,06 [‡] (-0,26, 0,13)	-0,11 [‡] (-0,31, 0,08)	-0,46 [‡] (-0,66, -0,27)	-0,48 [‡] (-0,67, -0,28)
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 %	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Kroppsvekt					
Baseline (gjennomsnitt) i kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Forskjell fra metformin XR (justert gjennomsnitt) (95 % CI) [†]		-0,9 ^{§§} (-1,6, -0,2)	-1,8 [§] (-2,6, -1,1)	-1,4 [‡] (-2,1, -0,6)	-2,1 [‡] (-2,9, -1,4)

-
- * "Intent-to-treat"-populasjon
† Minste kvadraters gjennomsnitt justert for kovariater, inkludert baseline-verdi og stratifiseringsfaktor
‡ Justert $p = 0,001$
§ Justert $p < 0,01$
§§ Justert $p < 0,05$

Spesielle populasjoner

I tre studier gjennomført med spesielle populasjoner (eldre pasienter, pasienter med eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m² til < 50 ml/minutt/1,73 m² og pasienter med kardiovaskulær sykdom eller med høy risiko for dette) ble kanagliflozin lagt til pasientens etablerte, stabile diabetesbehandling (diett, monoterapi eller kombinasjonsbehandling).

Eldre

Totalt 714 pasienter i alderen ≥ 55 år til ≤ 80 år (227 pasienter i alderen 65 år til < 75 år og 46 pasienter i alderen 75 år til < 80 år) med utilstrekkelig glykemisk kontroll på etablert diabetesbehandling (glukosesenkende legemidler og/eller diett og fysisk aktivitet) deltok i en dobbeltblindet, placebokontrollert studie over 26 uker. Statistisk signifikant ($p < 0,001$) endring fra baseline HbA_{1c} i forhold til placebo på henholdsvis -0,57 % og -0,70 % ble observert for 100 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.8).

Pasienter med eGFR 45 ml/minutt/1,73 m² til < 60 ml/minutt/1,73 m²

I en samleanalyse av pasienter ($N = 721$) med baseline eGFR 45 ml/minutt/1,73 m² til < 60 ml/minutt/1,73 m², viste kanagliflozin klinisk signifikant reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med placebo, med -0,47 % for kanagliflozin 100 mg og -0,52 % for kanagliflozin 300 mg. Pasienter med baseline eGFR 45 ml/minutt/1,73 m² til < 60 ml/minutt/1,73 m² behandlet med kanagliflozin 100 mg og 300 mg viste gjennomsnittlig bedring i prosentvis endring i kroppsvekt i forhold til placebo på henholdsvis -1,8 % og -2,0 %.

De fleste pasientene med baseline eGFR 45 ml/minutt/1,73 m² til < 60 ml/minutt/1,73 m² sto på insulin og/eller et sulfonylurea (85 % [614/721]). I samsvar med den forventede økningen av hypoglykemi når et legemiddel som ikke er forbundet med hypoglykemi legges til insulin og/eller et sulfonylurea, ble det sett en økning i hypoglykemiepisoder/hendelser når kanagliflozin ble lagt til insulin og/eller et sulfonylurea (se pkt. 4.8).

Fastende plasmaglukose

I fire placebokontrollerte studier medførte behandling med kanagliflozin som monoterapi eller tilleggsbehandling til ett eller to orale glukosesenkende legemidler, en gjennomsnittlig endring fra baseline i forhold til placebo i FPG på henholdsvis -1,2 mmol/l til -1,9 mmol/l for kanagliflozin 100 mg én gang daglig og -1,9 mmol/l til -2,4 mmol/l for kanagliflozin 300 mg én gang daglig. Reduksjonen vedvarte gjennom behandlingsperioden og var nesten maksimal etter første behandlingsdag.

Postprandial glukose

Etter et blandet måltid reduserte kanagliflozin som monoterapi eller tilleggsbehandling til ett eller to orale glukosesenkende legemidler, postprandial glukose (PPG) fra baseline i forhold til placebo med henholdsvis -1,5 mmol/l til -2,7 mmol/l for kanagliflozin 100 mg én gang daglig og -2,1 mmol/l til -3,5 mmol/l for 300 mg én gang daglig, som følge av reduksjon i glukosekonsentrasjon før måltidet og redusert postprandial glukosebelastning.

Kroppsvekt

Kanagliflozin 100 mg og 300 mg én gang daglig som dobbelt- eller trippelbehandling medførte statistisk signifikant prosentvis reduksjon i kroppsvekt etter 26 uker i forhold til placebo. I to 52-ukers studier med aktiv kontroll hvor kanagliflozin ble sammenlignet med glimepirid og sitagliptin, var

vedvarende og statistisk signifikant gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i kroppsvekt for kanagliflozin som tilleggsbehandling til metformin henholdsvis -4,2 % og -4,7 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg én gang daglig, sammenlignet med glimepirid i kombinasjon med metformin (1,0 %) og -2,5 % for kanagliflozin 300 mg én gang daglig i kombinasjon med metformin og et sulfonylurea sammenlignet med sitagliptin i kombinasjon med metformin og et sulfonylurea (0,3 %).

Dobbeltbehandlingsstudien med metformin som aktiv kontroll viste at i en undergruppe av pasienter (N = 208) som gjennomgikk DXA (dual energy X-ray densitometry) og abdominal komputertomografi (CT) for vurdering av kroppssammensetning, kunne ca. to tredjedeler av vekttapet med kanagliflozin tilskrives tap av fettmasse med tap av like mengder visceralt og abdominalt subkutant fett. 211 pasienter i den kliniske studien med eldre pasienter deltok i en substudie av kroppssammensetning med DXA-analyse av kroppssammensetningen. Denne viste at ca. to tredjedeler av vekttapet forbundet med kanagliflozin kunne tilskrives tap av fettmasse i forhold til placebo. Det var ingen vesentlig endring i benteitet i trabekulære og kortikale regioner.

Blodtrykk

I placebokontrollerte studier medførte behandling med kanagliflozin 100 mg og 300 mg en gjennomsnittlig reduksjon i systolisk blodtrykk på henholdsvis -3,9 mmHg og -5,3 mmHg sammenlignet med placebo (-0,1 mmHg) og en mindre effekt på diastolisk blodtrykk med en gjennomsnittlig endring for kanagliflozin 100 mg og 300 mg på henholdsvis -2,1 mmHg og -2,5 mmHg sammenlignet med placebo (-0,3 mmHg). Det var ingen merkbar pulsendring.

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

En substudie med pasienter med baseline HbA_{1c} på > 10 % til ≤ 12 % med kanagliflozin som monoterapi medførte en reduksjon fra baseline i HbA_{1c} (ikke placebojustert) på henholdsvis -2,13 % og -2,56 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg.

Kardiovaskulære resultater i CANVAS-programmet

Effekten av kanagliflozin på kardiovaskulære hendelser hos voksne med type 2 diabetes som hadde påvist kardiovaskulær sykdom (CVD) eller med risiko for CVD (to eller flere kardiovaskulære risikofaktorer), ble evaluert i CANVAS-programmet (integriert analyse av CANVAS- og CANVAS-R-studien). Disse studiene var multisenter, multinasjonale, randomiserte, dobbeltblindede, parallellgruppestudier med lignende inklusjons- og eksklusjonskriterier og pasientpopulasjoner. CANVAS-programmet sammenlignet risikoen for å få en signifikant kardiovaskulær bivirkning (*Major Adverse Cardiovascular Event* - MACE) definert som det sammensatte endepunktet av kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag, mellom kanagliflozin og placebo med en standard bakgrunnsbehandling for diabetes og aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom.

I CANVAS ble forsøkspersonene randomisert 1:1:1 til kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg eller matchende placebo. I CANVAS-R ble forsøkspersonene randomisert 1:1 til kanagliflozin 100 mg eller matchende placebo, og titrering til 300 mg var tillatt (basert på tolerabilitet og glykemisk behov) etter uke 13. Samtidig diabetes- og aterosklerosebehandling kunne justeres i henhold til standard praksis ved disse sykdommene.

Totalt 10 134 pasienter ble behandlet (4327 i CANVAS og 5807 i CANVAS-R; totalt 4344 randomisert til placebo og 5790 til kanagliflozin) for en gjennomsnittlig eksponeringsvarighet på 149 uker (223 uker i CANVAS og 94 uker i CANVAS-R). Vital status ble registrert for 99,6 % av forsøkspersonene på tvers av studiene. Gjennomsnittsalderen var 63 år og 64 % var menn. Sekstiseks prosent av forsøkspersonene hadde en anamnese med påvist kardiovaskulær sykdom, hvorav 56 % hadde en anamnese med koronarsykdom, 19 % med cerebrovaskulær sykdom og 21 % med perifer vaskulær sykdom; 14 % hadde en anamnese med hjertesvikt.

Gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline var 8,2 %, og gjennomsnittlig varighet av diabetes var 13,5 år.

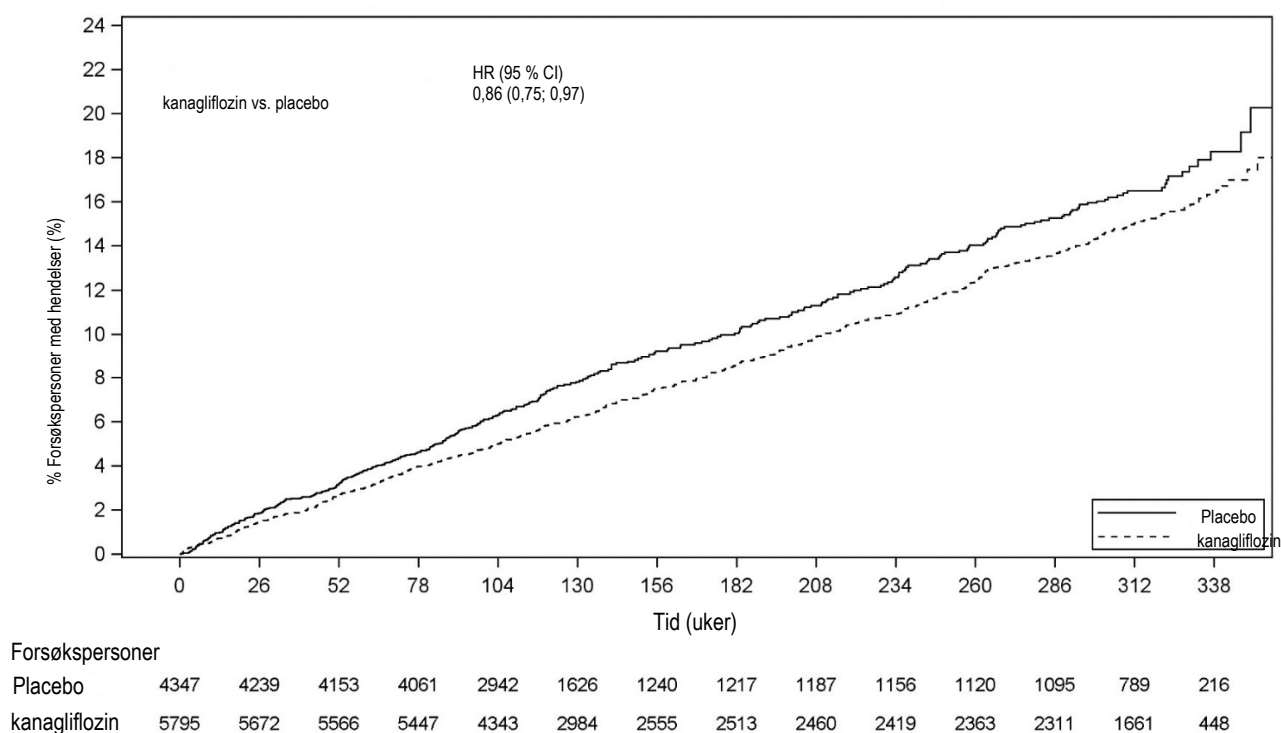
Baseline nyrefunksjon var normal eller lett nedsatt hos 80 % av pasientene og moderat nedsatt hos 20 % av pasientene (gjennomsnittlig eGFR 77 ml/minutt/1,73 m²). Ved baseline ble pasientene behandlet med ett eller flere legemidler mot diabetes, inkludert metformin (77 %), insulin (50 %) og sulfonylurea (43 %).

Det primære endepunktet i CANVAS-programmet var tid til første forekomst av en MACE. Sekundære endepunkter innenfor en sekvensiell betinget hypotesetesting var mortalitet uavhengig av årsak og kardiovaskulær mortalitet.

Pasienter i de sammenslåtte kanagliflozingruppene (samlet analyse av kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og kanagliflozin opptitrert fra 100 mg til 300 mg) hadde en lavere forekomst av MACE sammenlignet med placebo: 2,69 mot 3,15 pasienter per 100 pasientår (HR fra samlet analyse: 0,86; 95 % CI (0,75, 0,97)).

Basert på Kaplan-Meier-plot for første forekomst av MACE, vist nedenfor, ble reduksjonen i MACE i kanagliflozingruppen observert så tidlig som i uke 26 og vedvarte gjennom resten av studien (se figur 1).

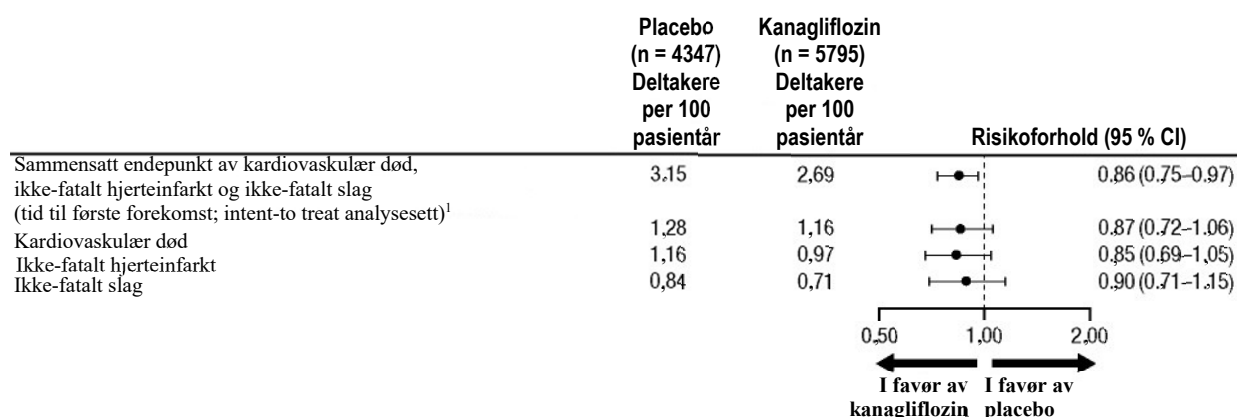
Figur 1: Tid til første forekomst av MACE



Det var 2011 pasienter med eGFR 30 til < 60 ml/minutt/1,73 m². MACE-funnene i denne undergruppen var sammenfallende med de samlede funnene.

Hver MACE-komponent bidro positivt til det totale sammensatte endepunktet, som vist i figur 2. Resultater for 100 mg og 300 mg kanagliflozindoser var sammenfallende med resultatene for de kombinerte dosegruppene.

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



¹P-verdi for superioritet (2-sidig) = 0,0158.

Mortalitet uavhengig av årsak

I den kombinerte kanagliflozingruppen var HR for mortalitet uavhengig av årsak mot placebo 0,87 (0,74, 1,01).

Hjertesvikt som krever sykehusinnleggelse

Kanagliflozin reduserte risikoen for hjertesvikt som krevde sykehusinnleggelse sammenlignet med placebo (HR: 0,67; 95 % CI (0,52, 0,87)).

Renale endepunkter

I CANVAS-programmet var HR for tid til første bekreftede nefropatihendelse (dobling av serumkreatinin, behov for nyreerstatningsbehandling og nyredød) 0,53 (95 % CI: 0,33, 0,84) for kanagliflozin (0,15 hendelser per 100 pasientår) mot placebo (0,28 hendelser per 100 pasientår). I tillegg reduserte kanagliflozin progresjon av albuminuri 25,8 % mot placebo 29,2 % (HR: 0,73; 95 % CI: 0,67, 0,79) hos pasienter med baseline normo- eller mikroalbuminuri.

Kanagliflozin 100 mg har også blitt undersøkt hos voksne med type 2 diabetes og diabetisk nyresykdom med estimert glomerularfiltreringsrate (eGFR) på 30 til < 90 ml/min/1,73 m² og albuminuri (> 33,9 til 565,6 mg/mmol med kreatinin). Ingen informasjon er tilgjengelig for fast dosekombinasjon med kanagliflozin/metformin.

Metformin

Den prospektive randomiserte (UKPDS) studien har fastslått langtidseffekt av intensiv blodglukosekontroll ved type 2 diabetes. Analyse av resultatene hos overvektige pasienter behandlet med metformin etter utilstrekkelig effekt av diett alene viste:

- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for enhver diabetesrelatert komplikasjon i metformingruppen (29,8 hendelser/1000 pasientår) i forhold til diett alene (43,3 hendelser/1000 pasientår), $p = 0,0023$, og i forhold til grupper med sulfonylurea og insulin monoterapi (40,1 hendelser/1000 pasientår), $p = 0,0034$
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 hendelser/1000 pasientår, diett alene 12,7 hendelser/1000 pasientår, $p = 0,017$
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for totalmortalitet: metformin 13,5 hendelser/1000 pasientår i forhold til diett alene 20,6 hendelser/1000 pasientår ($p = 0,011$), og i forhold til grupper med sulfonylurea og insulin monoterapi 18,9 hendelser/1000 pasientår ($p = 0,021$)
- en signifikant reduksjon av absolutt risiko for hjerteinfarkt: metformin

11 hendelser/1000 pasientår, diett alene 18 hendelser/1000 pasientår ($p = 0,01$)

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Vokanamet i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved type 2 diabetes (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Vokanamet

Bioekvivalensstudier med friske forsøkspersoner har vist at Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg og 150 mg/1000 mg kombinasjonstabletter er bioekvivalente med samtidig inntak av tilsvarende doser av kanagliflozin og metformin som individuelle tabletter.

Inntak av Vokanamet 150 mg/1000 mg sammen med mat medførte ingen endring i totaleksponering for kanagliflozin. Det var ingen endring i metformins AUC, men den gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjon av metformin ble redusert med 16 % ved inntak sammen med mat. Forsinket tid til maksimal plasmakonsentrasjon etter matinntak ble observert for begge komponenter (2 timer for kanagliflozin og 1 time for metformin). Disse endringene er sannsynligvis ikke klinisk relevante. Da det anbefales at metformin gis sammen med et måltid for å redusere forekomsten av gastrointestinale bivirkninger, anbefales det at Vokanamet tas sammen med et måltid for å redusere gastrointestinal intolerabilitet forbundet med metformin.

Kanagliflozin

Farmakokinetikken til kanagliflozin er i hovedsak lik hos friske forsøkspersoner og pasienter med type 2 diabetes. Etter orale enkeltdoser på 100 mg og 300 mg gitt til friske forsøkspersoner ble kanagliflozin absorbert raskt, med maksimal plasmakonsentrasjon (median T_{max}) 1 time til 2 timer etter dosering. Plasma C_{max} og AUC for kanagliflozin økte doseproporsjonalt fra 50 mg til 300 mg. Tilsynelatende terminal halveringstid ($t_{1/2}$) (uttrykt som gjennomsnitt $\pm$ standardavvik) var henholdsvis $10,6 \pm 2,13$ timer og $13,1 \pm 3,28$ timer for 100 mg og 300 mg dose. Steady-state ble nådd etter 4 dager til 5 dager ved dosering én gang daglig med kanagliflozin 100 mg til 300 mg. Kanagliflozin har ikke tidsavhengig farmakokinetikk, og akkumuleres i plasma inntil 36 % etter gjentatte doser på 100 mg og 300 mg.

Absorpsjon

Gjennomsnittlig absolutt oral biotilgjengelighet av kanagliflozin er ca. 65 %. Samtidig inntak av et fettriikt måltid og kanagliflozin påvirket ikke farmakokinetikken til kanagliflozin, og derfor kan kanagliflozin tas med eller uten mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Kanagliflozins gjennomsnittlige distribusjonsvolum (V_d) ved steady-state etter én intravenøs infusjon hos friske forsøkspersoner var 83,5 liter, noe som indikerer omfattende vevsdistribusjon.

Kanagliflozin har høy plasmaproteinbinding (99 %), hovedsakelig til albumin. Proteinbindingen er uavhengig av kanagliflozins plasmakonsentrasjon. Plasmaproteinbindingen er ikke vesentlig endret hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Biotransformasjon

O-glukuronidering er den viktigste metabolske eliminasjonsveien for kanagliflozin, som hovedsakelig glukuronideres av UGT1A9 og UGT2B4 til to inaktive O-glukuronidmetabolitter. CYP3A4-mediert (oksidativ) metabolisme av kanagliflozin er minimal (ca. 7 %) hos mennesker.

I *in vitro*-studier hemmet ikke kanagliflozin cytokrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, eller CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, og det induerte ikke CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 ved nivåer over terapeutisk konsentrasjon. Det ble ikke observert noen klinisk relevant effekt på CYP3A4 *in vivo* (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Etter en oral enkeltdose av [¹⁴C]kanagliflozin gitt til friske forsøkspersoner ble henholdsvis 41,5 %, 7,0 % og 3,2 % av gitt radioaktiv dose gjenfunnet i fæces som kanagliflozin, en hydroksylert metabolitt og en *O*-glukuronidmetabolitt. Enterohepatisk sirkulasjon av kanagliflozin var ubetydelig.

Omtrent 33 % av gitt radioaktiv dose ble utskilt i urin, hovedsakelig som *O*-glukuronidmetabolitter (30,5 %). Mindre enn 1 % av dosen ble utskilt som uendret kanagliflozin i urin. Nyreclearance av kanagliflozin 100 mg og 300 mg doser varierte fra 1,30 ml/minutt til 1,55 ml/minutt.

Kanagliflozin er en substans med lav clearance, med en gjennomsnittlig systemisk clearance på ca. 192 ml/minutt hos friske forsøkspersoner etter intravenøs administrasjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en åpen enkeltdose-studie ble farmakokinetikken til kanagliflozin 200 mg undersøkt hos forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (klassifisert ved hjelp av CrCl basert på Cockcroft-Gault-formelen) sammenlignet med friske forsøkspersoner. Studien inkluderte 8 forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (CrCl $\geq$ 80 ml/minutt), 8 forsøkspersoner med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl 50 ml/minutt til $<$ 80 ml/minutt), 8 forsøkspersoner med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30 ml/minutt til $<$ 50 ml/minutt), 8 forsøkspersoner med sterkt nedsatt nyrefunksjon (CrCl $<$ 30 ml/minutt) og 8 forsøkspersoner med terminal nyresykdom (ESKD) i hemodialyse.

$C_{\max}$ for kanagliflozin var moderat økt med 13 %, 29 % og 29 % hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon, men ikke hos forsøkspersoner i hemodialyse. Sammenlignet med friske forsøkspersoner var plasma AUC for kanagliflozin økt med ca. 17 %, 63 % og 50 % hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon, men lik hos forsøkspersoner med terminal nyresykdom og friske forsøkspersoner.

Kanagliflozin fjernes i ubetydelig grad ved hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

I forhold til forsøkspersoner med normal leverfunksjonen var geometrisk gjennomsnittsforskjell for $C_{\max}$ og AUC_∞ for kanagliflozin henholdsvis 107 % og 110 % hos forsøkspersoner med Child-Pugh klasse A (lett nedsatt leverfunksjon) og henholdsvis 96 % og 111 % hos forsøkspersoner med Child-Pugh klasse B (moderat) nedsatt leverfunksjon etter en enkeltdose på 300 mg kanagliflozin.

Disse forskjellene anses ikke å være klinisk signifikante.

Eldre

Alder hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til kanagliflozin basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

En pediatrik fase 1-studie undersøkte farmakokinetikken og farmakodynamikken til kanagliflozin hos barn og ungdom $\geq$ 10 til $<$ 18 år med type 2 diabetes mellitus. Observert farmakokinetisk og farmakodynamisk respons var sammenfallende med det som er funnet hos voksne forsøkspersoner.

Andre spesielle populasjoner

Farmakogenetikk

Både UGT1A9 og UGT2B4 er utsatt for genetisk polymorfisme. I en samleanalyse av kliniske data, ble det observert økning i kanagliflozins AUC på 26 % hos UGT1A9*1/*3-bærere og 18 % hos UGT2B4*2/*2-bærere. Denne økningen i kanagliflozineksponeringen forventes ikke å være klinisk relevant. Effekten av å være homozygot (UGT1A9*3/*3, frekvens < 0,1 %) er sannsynligvis mer uttalt, men er ikke undersøkt.

Kjønn, rase/etnisitet eller kroppsmasseindeks hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til kanagliflozin basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Metformin

Absorpsjon

Etter en oral dose med en metforminhydrokloridtablett oppnås $C_{\max}$ etter ca. 2,5 timer ($T_{\max}$). Absolutt biotilgjengelighet av en 500 mg eller 850 mg metforminhydrokloridtablett er ca. 50-60 % hos friske forsøkspersoner. Etter en oral dose er den ikke-absorberte fraksjonen som gjenfinnes i fæces 20-30 %.

Etter oralt inntak er metforminabsorpsjonen mettbart og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken ved metforminabsorpsjon er ikke-lineær.

Ved anbefalte metformindoser og doseringsintervall, oppnås steady-state plasmakonsentrasjon innen 24-48 timer, og den er vanligvis lavere enn 1 mikrog/ml. I kontrollerte kliniske studier oversteg ikke $C_{\max}$ 5 mikrog/ml, selv ved maksimale doser.

Mat reduserer absorpsjonsgraden og gir svakt forsinket absorpsjon av metformin. Etter oralt inntak av en 850 mg tablett ble det observert 40 % lavere maksimal plasmakonsentrasjon, 25 % lavere AUC og 35 minutter lengre tid til maksimal plasmakonsentrasjon. Klinisk relevans av disse funnene er ukjent.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeles i erytrocytter. Maksimal blodkonsentrasjon er lavere enn maksimal plasmakonsentrasjon og nås omtrent samtidig. Erytrocyttene utgjør sannsynligvis et sekundært distribusjonskompartiment. Gjennomsnittlig V_d er 63–276 liter.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uendret i urin. Ingen metabolitter er påvist hos mennesker.

Eliminasjon

Nyreclearance av metformin er > 400 ml/minutt og indikerer at metforminhydroklorid elimineres ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en oral dose er den tilsynelatende terminale eliminasjonshalveringstiden ca. 6,5 timer.

Ved nedsatt nyrefunksjon er nyreclearance redusert i forhold til kreatininclearance, og eliminasjonshalveringstiden er dermed forlenget, noe som medfører økt plasmanivå av metformin.

Paediatrisk populasjon

Enkeltdose-studie: Etter enkeltdoser på 500 mg metforminhydroklorid har pediatrike pasienter vist tilsvarende farmakokinetisk profil som friske voksne.

Studie med gjentatt dosering: Data er begrenset til én studie. Etter gjentatte doser på 500 mg to ganger daglig i 7 dager hos pediatrike pasienter, ble $C_{\max}$ og AUC_{0-t} redusert med henholdsvis ca. 33 % og

40 % sammenlignet med voksne diabetikere som fikk gjentatte doser med 500 mg to ganger daglig i 14 dager. Da dosen titreres individuelt basert på glykemisk kontroll, er dette av begrenset klinisk relevans.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kanagliflozin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

Kanagliflozin viste ingen påvirkning av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter ved eksponering inntil 19 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

I en studie av embryo/fosterutvikling hos rotter ble det observert forsinket bendannelse i metatarsalben ved systemisk eksponering som var 73 ganger og 19 ganger høyere enn klinisk eksponering ved 100 mg og 300 mg dose. Det er ukjent om forsinket bendannelse kan tilskrives den observerte effekten av kanagliflozin på kalsiumhomeostase hos voksne rotter.

I en studie av pre- og postnatal utvikling medførte kanagliflozin gitt til hunnrotter fra drektighetsdag 6 til diegivingsdag 20 redusert kroppsvekt hos hann- og hunnavkom ved maternaltoksiske doser > 30 mg/kg/døgn (eksponering $\geq$ 5,9 ganger human eksponering for kanagliflozin ved MRHD). Maternaltoksisitet var begrenset til redusert kroppsvektøkning.

En studie med juvenile rotter som fikk kanagliflozin postnalt fra dag 21 til dag 90 viste ikke økt følsomhet sammenlignet med effekter observert hos voksne rotter. Det ble imidlertid registrert nyrebekkenutvidelse ved et nivå uten observerte effekter (NOEL) ved eksponering henholdsvis 2,4 ganger og 0,5 ganger klinisk eksponering ved 100 mg og 300 mg dose, som ikke ble fullstendig reversert i løpet av den ca. 1 måned lange restitueringsperioden. Vedvarende nyrefunn hos juvenile rotter kan sannsynligvis tilskrives redusert evne hos rottenyrer i utvikling til å håndtere økt urinvolum forårsaket av kanagliflozin, da funksjonell modning av rottenyrer pågår til 6 ukers alder.

Kanagliflozin økte ikke forekomsten av svulster hos hann- og hunnmus i en 2-årig studie med doser på 10, 30 og 100 mg/kg. Den høyeste dosen på 100 mg/kg var inntil 14 ganger den kliniske dosen på 300 mg basert på AUC-eksponering. Kanagliflozin økte forekomsten av testikulære Leydigcellesvulster hos hannrotter ved alle undersøkte doser (10, 30 og 100 mg/kg). Den laveste dosen på 10 mg/kg er ca. 1,5 ganger den kliniske dosen på 300 mg basert på AUC-eksponering. De høyere dosene av kanagliflozin (100 mg/kg) hos hann- og hunnrotter økte forekomsten av feokromocytom og nyretubulisvulster. Basert på AUC-eksponering er NOEL på 30 mg/kg/døgn for feokromocytom og nyretubulisvulster ca. 4,5 ganger eksponeringen ved en klinisk døgndose på 300 mg. Basert på prekliniske og kliniske mekanismestudier anses Leydigcellesvulster, nyretubulisvulster og feokromocytom å være rottespesifikke. Kanagliflozininduserte nyretubulisvulster og feokromocytom hos rotter synes å skyldes karbohydratmalabsorpsjon som følge av kanagliflozins hemmende effekt på intestinal SGLT1 i rottetarm. Kliniske mekanismestudier har ikke vist karbohydratmalabsorpsjon hos mennesker ved kanagliflozindoser opp til 2 ganger maksimal anbefalt klinisk dose. Leydigcellesvulstene er forbundet med en økning i luteiniserende hormon (LH), som er en kjent mekanisme for dannelsen av Leydigcellesvulster hos rotter. I en 12-ukers klinisk studie økte ikke ustimulert LH hos mannlige pasienter behandlet med kanagliflozin.

Metformin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller fertilitet.

Evaluerings av miljørisiko: det forventes ingen miljøpåvirkning ved klinisk bruk av virkestoffene kanagliflozin og metformin i Vokanamet.

Kanagliflozin/metformin

I en studie av embryo/fosterutvikling hos rotter medførte metformin alene (300 mg/kg/døgn) fraværende/ufullstendig bendannelse, mens kanagliflozin alene (60 mg/kg/døgn) ikke hadde slike effekter. Når kanagliflozin/metformin ble gitt som 60/300 mg/kg/døgn (eksponeringsnivåer på henholdsvis 11 og 13 ganger klinisk eksponering for kanagliflozin og metformin i 300/2000 mg dose), var effektene mer uttalte enn med metformin alene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid rødt (E172)
Jernoksid svart (E172)

Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid rødt (E172)
Jernoksid gult (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid gult (E172)

Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid rødt (E172)
Jernoksid svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flaske med barnesikret lukkeanordning, forsegling og tørremiddel.
Flaskene inneholder 20 eller 60 filmdrasjerte tabletter.

Pakningsstørrelser:

1 x 20 filmdrasjerte tabletter

1 x 60 filmdrasjerte tabletter

Multipakning inneholdende 180 (3 x 60) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

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

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

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

Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

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

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

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

Vokanamet 150 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

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

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

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

Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

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

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. april 2014

Dato for siste fornyelse: 18. desember 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innesendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte
kanagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin, og 850 mg metforminhydroklorid.
Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin, og 1000 mg metforminhydroklorid.
Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin, og 850 mg metforminhydroklorid.
Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin, og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
20 tabletter, filmdrasjerte
60 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

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

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

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

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

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

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte
kanagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin, og 850 mg metforminhydroklorid.
Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin, og 1000 mg metforminhydroklorid.
Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin, og 850 mg metforminhydroklorid.
Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin, og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
20 tabletter, filmdrasjerte
60 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

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

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

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

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

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

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ETIKETT TIL MULTIPAKNING BESTÅENDE AV 3 PAKNINGER (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte
kanagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin, og 850 mg metforminhydroklorid.

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin, og 1000 mg metforminhydroklorid.

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin, og 850 mg metforminhydroklorid.

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin, og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

Multipakning: 180 (3 pakninger à 60) tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

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

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE TIL 1 DEL AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte
kanagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin, og 850 mg metforminhydroklorid.

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin, og 1000 mg metforminhydroklorid.

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin, og 850 mg metforminhydroklorid.

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin, og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

60 tabletter, filmdrasjerte. Del av multipakning med 3 flasker, kan ikke selges enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

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

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT, DEL AV MULTIPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte
kanagliflozin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin, og 850 mg metforminhydroklorid.
Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin, og 1000 mg metforminhydroklorid.
Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin, og 850 mg metforminhydroklorid.
Hver tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin, og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
60 tabletter, filmdrasjerte
Del av en multipakning med 3 flasker, kan ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

kanagliflozin/metforminhydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vokanamet er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vokanamet
3. Hvordan du bruker Vokanamet
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vokanamet
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vokanamet er og hva det brukes mot

Vokanamet inneholder to forskjellige virkestoffer, kanagliflozin og metformin. Dette er to legemidler som virker sammen på to forskjellige måter for å senke nivået av blodglukose (blodsukker) og kan bidra til å forebygge hjertesykdom hos voksne med type 2 diabetes.

Dette legemidlet kan brukes alene eller sammen med andre legemidler du eventuelt bruker til å behandle type 2 diabetes (som insulin, en DPP4-hemmer [som sitagliptin, saksagliptin eller linagliptin], et sulfonylurea [som glimepirid eller glipizid] eller pioglitazon), som senker blodsukkernivået. Det er mulig at du allerede tar ett eller flere av disse for å behandle type 2 diabetes. Vokanamet brukes når blodsukkeret ikke kan kontrolleres godt nok med metformin alene eller sammen med andre diabeteslegemidler. Dersom du allerede tar både kanagliflozin og metformin som enkelttabletter, kan Vokanamet erstatte dem i én tablett.

Det er viktig å fortsette å følge legens eller sykepleierens råd om kosthold og fysisk aktivitet.

Hva er type 2 diabetes?

Type 2 diabetes er en tilstand hvor kroppen ikke produserer nok insulin og hvor insulinet kroppen produserer, ikke fungerer så godt som det skal. Kroppen kan også produsere for mye sukker. Når dette skjer, blir det opphopning av sukker (glukose) i blodet. Dette kan medføre alvorlige helsetilstander, som hjertesykdom, nyresykdom, blindhet og amputasjon.

2. Hva du må vite før du bruker Vokanamet

Bruk ikke Vokanamet:

- dersom du er allergisk overfor kanagliflozin, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har leverproblemer
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon

- dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se “Risiko for laktacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerter, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt
- dersom du har en alvorlig infeksjon
- dersom du har mistet mye væske fra kroppen (dehydrering), f.eks. på grunn av langvarig eller kraftig diaré, eller dersom du har kastet opp flere ganger på rad
- dersom du har diabetisk pre-koma
- dersom du nylig har hatt hjerteinfarkt eller har alvorlige blodsirkulasjonsproblemer, som sjokk eller pustevansker
- dersom du drikker for mye alkohol (hver dag eller noen ganger)
- dersom du har eller nylig har hatt hjertesvikt.

Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for laktacidose

Vokanamet kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med lege for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

Avbryt behandlingen med Vokanamet midlertidig dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med lege for ytterligere informasjon.

Avbryt behandlingen med Vokanamet og snakk med lege eller oppsøk nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buksmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls.

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Vokanamet, og under behandling:

- om hva du kan gjøre for å forebygge dehydrering (uttørring) (se avsnitt 4 for tegn på dehydrering)
- dersom du har type 1 diabetes siden Vokanamet ikke bør brukes til å behandle denne tilstanden.
- dersom du opplever raskt vekttap, kvalme eller oppkast, magesmerter, overdreven tørste, rask og dyp pust, forvirring, uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue), søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din, må du snakke med lege eller oppsøke nærmeste sykehus umiddelbart. Disse symptomene kan være tegn på diabetisk ketoacidose, en sjelden men alvorlig, noen ganger livstruende tilstand du kan få ved diabetes på grunn av forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet ditt, noe som påvises i tester. Risikoen for å få diabetisk ketoacidose kan være økt ved langvarig faste, stort alkoholinntak, dehydrering, brå reduksjon av insulindosen eller økt insulinbehov på grunn av en operasjon eller alvorlig sykdom.
- dersom du skal ha en større operasjon eller en prosedyre som krever langvarig faste, spør legen din om du må slutte å ta Vokanamet og når du skal starte igjen.

- dersom du noen gang har hatt alvorlig hjertesykdom eller slag
- dersom du bruker legemidler til å senke blodtrykket (antihypertensiva) eller noen gang har hatt lavt blodtrykk (hypotensjon). Mer informasjon gis nedenfor under "Andre legemidler og Vokanamet".
- dersom du har hatt amputasjon i føttene
- det er viktig å sjekke føttene regelmessig og følge eventuelle andre råd vedrørende fotpleie og tilstrekkelig væskeinntak som du får av helsepersonell. Du skal informere legen umiddelbart dersom du merker sår eller misfarging, eller dersom du opplever ømhet eller smerter i føttene. Noen studier tyder på at bruk av kanagliflozin kan ha bidratt til risiko for amputasjoner i føttene (hovedsakelig amputasjoner av tær og mellomfot).
- kontakt lege umiddelbart dersom du får en kombinasjon av symptomer på smerte, ømhet, rødhet, eller hevelse i underlivet eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen, sammen med feber eller generell sykdomsfølelse. Disse symptomene kan være et tegn på en veldig sjelden, men alvorlig eller til og med livstruende infeksjon som kalles nekrotiserende fasciitt i perineum eller Fourniers gangren som ødelegger vevet under huden og må behandles umiddelbart.
- dersom du har tegn på soppinfeksjon i underlivet, slik som irritasjon, kløe, uvanlig utflod eller lukt.
- dersom du har en alvorlig infeksjon i nyrene eller urinveiene med feber. Det kan hende legen ber deg om å slutte med Vokanamet til du blir bedre.

Nyrefunksjon

Nyrene dine vil bli sjekket ved en blodprøve før du begynner med og mens du bruker dette legemidlet. Under behandlingen med Vokanamet vil legen sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

Operasjoner

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Vokanamet under og i en tid etter inngrepet. Legen vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Vokanamet og når den kan gjenopptas.

Legen bestemmer om du trenger annen behandling for å kontrollere blodsukkeret etter at du slutter med Vokanamet. Det er viktig at du følger legens instruksjoner nøye.

Uringlukose

På grunn av kanagliflozins virkemåte vil urinen teste positivt for sukker (glukose) mens du bruker dette legemidlet.

Barn og ungdom

Vokanamet er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år, da det ikke foreligger data for disse pasientene.

Andre legemidler og Vokanamet

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Vokanamet før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Vokanamet og når den kan gjenopptas.

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette fordi dette legemidlet kan påvirke visse andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke dette legemidlets virkemåte. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen må justere dosen av Vokanamet. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- insulin eller sulfonylurea (som glimepirid eller glipizid) mot diabetes – legen kan ønske å redusere dosen for å unngå at blodsukkernivået blir for lavt (hypoglykemi)
- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika)

- johannesurt (et naturlegemiddel til behandling av depresjon)
- karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital (legemidler til kontroll av krampeanfall)
- litium (et legemiddel som brukes til å behandle bipolar lidelse)
- efavirenz eller ritonavir (legemidler som brukes til å behandle HIV-infeksjon)
- rifampicin (et antibiotikum som brukes til å behandle tuberkulose)
- kolestyramin (et legemiddel som brukes til å redusere kolesterolnivået i blodet). Se avsnitt 3, "Hvordan du bruker dette legemidlet".
- digoksin eller digitoksin (legemidler som brukes ved visse hjerteproblemer). Det kan være nødvendig å sjekke nivået av digoksin eller digitoksin i blodet dersom det tas sammen med Vokanamet.
- dabigatran (blodfortynnende legemiddel som reduserer risikoen for blodpropp)
- alkoholholdige legemidler. Se avsnitt "Inntak av Vokanamet sammen med alkohol".
- cimetidin (legemiddel som brukes til behandling av mageproblemer)
- kortikosteroider (brukes til behandling av en rekke tilstander, som alvorlige betennelser i huden og astma) som gis via munnen, som en injeksjon eller ved inhalasjon
- beta-2-agonister (som salbutamol eller terbutalin) som brukes til behandling av astma.
- legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib)
- visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister)

Inntak av Vokanamet sammen med alkohol

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Vokanamet, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler").

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kanagliflozin, et av innholdsstoffene i Vokanamet, skal ikke brukes under graviditet. Snakk så snart som mulig med legen om beste måte å kontrollere blodsukkeret ditt på uten Vokanamet, dersom du får vite at du er gravid.

Du skal ikke ta dette legemidlet dersom du ammer. Snakk med legen om hvorvidt du skal slutte å ta dette legemidlet eller slutte å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Vokanamet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre, sykle og bruke verktøy eller maskiner. Det er imidlertid rapportert svimmelhet og ørhet, som kan påvirke din evne til å kjøre, sykle og bruke verktøy eller maskiner.

Bruk av Vokanamet sammen med andre legemidler mot diabetes som kalles sulfonylurea (som glimepirid eller glipizid) eller insulin kan øke risikoen for lavt blodsukker (hypoglykemi). Tegn omfatter tåkesyn, prikking i leppene, skjelving, svetting, blekhet, humørendring, angst eller forvirring. Dette kan påvirke din evne til å kjøre, sykle og bruke verktøy eller maskiner. Informer lege så snart som mulig dersom du får noen av tegnene på lavt blodsukker.

Vokanamet inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Vokanamet

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Dosen av Vokanamet er én tablett to ganger daglig.
- Styrken av Vokanamet du skal ta avhenger av din tilstand og mengden av kanagliflozin og metformin som er nødvendig for å kontrollere blodsukkeret ditt.
- Legen foreskriver riktig styrke til deg.

Hvordan du bruker dette legemidlet

- Svelg tablettene hel med vann.
- Det er best å ta tablettene til et måltid. Dette vil redusere sjansen for at du får urolig mage.
- Forsøk å ta den til samme tid hver dag. Dette vil hjelpe deg å huske å ta den.
- Dersom legen har foreskrevet dette legemidlet sammen med et kolesterolsenkende legemiddel, som kolestyramin, skal du ta dette legemidlet minst 1 time før eller 4 timer til 6 timer etter det kolesterolsenkende legemidlet.

Legen kan foreskrive Vokanamet sammen med et annet glukosesenkende legemiddel. Husk å ta alle legemidler som anvist av legen for å oppnå best resultat for din helse.

Kosthold og fysisk aktivitet

For å kontrollere din diabetes, må du fortsette å følge legens, apotekets eller sykepleierens råd om kosthold og fysisk aktivitet. Dersom du står på et diabeteskosthold med vektkontroll, er det spesielt viktig at du fortsetter å følge dette mens du tar dette legemidlet.

Dersom du tar for mye av Vokanamet

Da Vokanamet inneholder metformin kan du oppleve laktacidose dersom du tar for mye av dette legemidlet. Dersom dette skjer med deg, kan du trenge umiddelbar sykehusbehandling, da laktacidose kan føre til koma. Symptomer på laktacidose omfatter oppkast, magesmerter, muskelkramper, en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet eller pustevansker. Andre symptomer er redusert kroppstemperatur og puls. Slutt å ta dette legemidlet umiddelbart og kontakt lege eller oppsøk nærmeste sykehus straks (se avsnitt 2). Ta med deg legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Vokanamet

- Dersom du har glemt å ta en dose, skal du ta den så snart du husker det. Dersom det er tid for neste dose, skal du imidlertid droppe den glemte dosen.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Vokanamet

Blodsukkernivået kan øke dersom du avbryter behandlingen med dette legemidlet. Ikke avbryt behandling med dette legemidlet uten å snakke med legen først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt omgående å ta Vokanamet og snakk med lege eller oppsøk nærmeste sykehus umiddelbart dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger:

Alvorlig allergisk reaksjon (sjelden, kan ramme inntil 1 av 1000 personer)

Mulige tegn på alvorlig allergisk reaksjon kan omfatte:

- hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg som kan medføre puste- eller svelgevansker.

Laktacidose (svært sjelden, kan ramme inntil 1 av 10 000 personer)

Vokanamet kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet “Advarsler og forsiktighetsregler”). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med Vokanamet og snakke med lege eller oppsøke nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.

Diabetisk ketoacidose (sjelden, kan ramme inntil 1 av 1000 personer)

Dette er tegn på diabetisk ketoacidose (se også avsnitt 2):

- forhøyede nivåer av ketonlegemer i urinen eller blodet
- raskt vekttap
- kvalme eller oppkast
- magesmerter
- overdreven tørste
- rask og dyp pust
- forvirring
- uvanlig søvnighet eller tretthet (fatigue)
- søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten.

Dette kan oppstå uavhengig av blodsukkernivået. Legen kan bestemme seg for å midlertidig eller permanent stoppe behandlingen din med Vokanamet.

Dehydrering (mindre vanlig, kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- tap av for mye væske fra kroppen (dehydrering). Dette forekommer oftere hos eldre personer (75 år eller eldre), personer med nyreproblemer og personer som bruker vann drivende tabletter (diuretika).

Mulige tegn på dehydrering er:

- ørhet eller svimmelhet
- besvimelse eller svimmelhet eller følelse av å besvime når du reiser deg opp
- svært tørr eller klebrig munn, kraftig tørste
- uttalt svakhet eller tretthet
- liten eller ingen vannlating
- raske hjerteslag.

Informér lege så snart som mulig dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Hypoglykemi (svært vanlig, kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- lavt blodsukkernivå (hypoglykemi) når du tar dette legemidlet sammen med insulin eller sulfonylurea (som glimepirid eller glipizid).

Mulige tegn på lavt blodsukker er:

- tåkesyn
- prikking i leppene
- skjelving, svetting, blekhet
- humørendring eller angst eller forvirring.

Legen forteller deg hvordan du skal behandle lavt blodsukkernivå og hva du skal gjøre dersom du får noen av tegnene ovenfor.

Urinveisinfeksjoner (vanlige, kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- Dette er tegn på en alvorlig infeksjon i urinveiene, f.eks.:
 - feber og/eller frysninger
 - svie ved vannlating (urinering)
 - smerte i ryggen eller i siden.

Selv om det er mindre vanlig, må du si fra til legen øyeblikkelig hvis du oppdager blod i urinen.

**Andre bivirkninger ved bruk av kanagliflozin alene:
Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)**

- gjærsooppinfeksjon i skjeden.

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- utslett eller rødhet på penis eller forhud (gjærsooppinfeksjon)
- endret vannlatingsmønster (inkludert vannlating hyppigere eller i større mengder, påtrengende vannlatingsbehov, vannlatingsbehov om natten)
- forstoppelse
- tørste
- kvalme
- blodprøver som kan vise endringer i nivået av fettstoffer i blodet (kolesterol) og økning i mengden av røde blodceller i blodet (hematokrit).

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- utslett eller rød hud eller – dette kan være kløende og omfatte utstående klumper, væsning eller blemmer
- elveblest
- blodprøver kan vise endringer forbundet med nyrefunksjon (økt kreatinin eller urea) eller økt kalium
- blodprøver kan vise økt nivå av fosfat i blodet
- benbrudd
- nyresvikt (hovedsakelig som følge av for stort væsketap fra kroppen)
- amputasjoner i føttene (hovedsakelig av tær), spesielt hvis du har høy risiko for hjertesykdom
- fimose – vansker med å trekke tilbake forhuden rundt tuppen av penis
- hudreaksjoner etter soleksponering.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- nekrotiserende fasciitt av perineum eller Fourniers gangren. Dette er en alvorlig infeksjon i bløtvevet i kjønnsorganene, eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen.

Bivirkninger ved bruk av metformin alene som ikke er beskrevet for kanagliflozin:

- svært vanlige: kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og tap av matlyst
- vanlige: metallisk smak (smaksforstyrrelse), redusert vitamin B₁₂-nivå (kan forårsake anemi – lavt antall røde blodceller)
- svært sjeldne: leverfunksjonsforstyrrelser, hepatitt (et leverproblem) og kløe.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vokanamet

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Bruk ikke Vokanamet dersom pakningen er skadet eller viser tegn på manipulering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket

hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vokanamet

- Virkestoff er kanagliflozin og metforminhydroklorid.
 - Hver 50 mg/850 mg tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.
 - Hver 50 mg/1000 mg tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 50 mg kanagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.
 - Hver 150 mg/850 mg tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.
 - Hver 150 mg/1000 mg tablett inneholder kanagliflozinhemihydrat, tilsvarende 150 mg kanagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.
 - Filmbrasjering:
 - 50 mg/850 mg tabletter: makrogol 3350, polyvinylalkohol, talkum, titandioksid (E171), jernoksid rødt (E172) og jernoksid svart (E172).
 - 50 mg/1000 mg tabletter: makrogol 3350, polyvinylalkohol, talkum, titandioksid (E171), jernoksid gult (E172) og jernoksid rødt (E172).
 - 150 mg/850 mg tabletter: makrogol 3350, polyvinylalkohol, talkum, titandioksid (E171) og jernoksid gult (E172).
 - 150 mg/1000 mg tabletter: makrogol 3350, polyvinylalkohol, talkum, titandioksid (E171), jernoksid rødt (E172) og jernoksid svart (E172).

Hvordan Vokanamet ser ut og innholdet i pakningen

- Vokanamet 50 mg/850 mg filmbrasjerte tabletter er rosa, kapselformede, 20 mm lange og preget med "CM" på den ene siden og "358" på den andre siden.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg filmbrasjerte tabletter er beige, kapselformede, 21 mm lange og preget med "CM" på den ene siden og "551" på den andre siden.
- Vokanamet 150 mg/850 mg filmbrasjerte tabletter er lysegule, kapselformede, 21 mm lange og preget med "CM" på den ene siden og "418" på den andre siden.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg filmbrasjerte tabletter er lilla, kapselformede, 22 mm lange og preget med "CM" på den ene siden og "611" på den andre siden.

Vokanamet er tilgjengelig i HDPE-flasker med barnesikret lukkeanordning. Pakningsstørrelsene er esker med 20 eller 60 tabletter, eller multipakningsesker med 180 tabletter (3 flasker inneholdende 60 tabletter hver).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13
info@menarini.gr

España

Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34 93 462 88 00
info@menarini.es

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
im@menarini.fr

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0
office@menarini.at

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00
biuro@berlin-chemie.com

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500
menporfarma@menarini.pt

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744
medinfo@menarini.ie

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Laboratori Guidotti S.p.A.
Tel: +39 050 971011
contatti@labguidotti.it

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13
info@menarini.gr

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy
Puh/Tel: +358 403 000 760
fi@berlin-chemie.com

Sverige

Berlin-Chemie AG
Tfn: +45 78 71 31 21

United Kingdom (Northern Ireland)

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400
menarini@medinformation.co.uk

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.