

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vokanamet er indisert til voksne i alderen 18 år og eldre med type 2 diabetes mellitus som tillegg til diett og fysisk aktivitet for å bedre glykemisk kontroll:

- hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollerte på sine maksimale tolererte doser av metformin alene
- hos pasienter som står på sine maksimale tolererte doser av metformin sammen med andre glukosesenkende legemidler, inkludert insulin, når disse ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data for forskjellige tilleggsbehandlinger)
- hos pasienter som allerede behandles med kombinasjonen kanagliflozin og metformin som separate tabletter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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 tilleggshandling 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 (≥ 65 år)

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).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) på 60 ml/minutt/1,73 m² til < 90 ml/minutt/1,73 m² eller kreatininclearance (CrCl) på 60 ml/minutt til < 90 ml/minutt.

Vokanamet skal ikke brukes hos pasienter med moderat eller sterkt nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/minutt) på grunn av virkestoffet metformin (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Vokanamet er ikke anbefalt 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 snart 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 (se pkt. 6.1)

- Diabetisk ketoacidose, diabetisk prekoma
- Moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon (pasienter med eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/minutt), (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

Generelt

Vokanamet er ikke undersøkt hos pasienter med type 1 diabetes og er derfor ikke anbefalt til bruk hos disse pasientene.

Laktacidose

Laktacidoser er en sjelden, men alvorlig (høy mortalitet i fravær av omgående behandling) metabolsk komplikasjon som kan oppstå som følge av metforminakkumulering. Rapporterte tilfeller av laktacidose hos pasienter som står på metformin har hovedsakelig forekommet hos diabetespasienter med signifikant nyresvikt. Forekomsten av laktacidose kan og bør reduseres ved i tillegg å vurdere andre relaterte risikofaktorer som dårlig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, stort alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og eventuelle tilstander forbundet med hypoksi.

Diagnose

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

Dette kan ledsages av acidotisk dyspné, magesmerter, hypotermi og koma. Diagnostiske laboratoriefunn er lavere pH i blodet, plasmalaktatnivå over 5 mmol/l og økt aniondifferanse og laktat/pyruvatforhold. Ved mistanke om metabolsk acidose bør behandling med legemidlet seponeres og pasienten bør umiddelbart innlegges på sykehus (se pkt. 4.9). Leger bør gjøre pasienter oppmerksomme på risikoen for og symptomer på laktacidose.

Nyrefunksjon

Da metformin utskilles via nyrene, og metforminakkumulering kan utløse laktacidose, bør eGFR eller kreatininclearance bestemmes før oppstart av behandling og deretter regelmessig:

- minst én gang i året hos pasienter med normal nyrefunksjon
- minst to til fire ganger i året hos pasienter med eGFR (kreatininclearance) i nedre del av normalområdet og hos eldre pasienter.

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 ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID).

Administrasjon av jodholdig kontrastmiddel

Intravaskulær administrasjon av jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøkelser kan medføre nyresvikt. Dette kan indusere metforminakkumulering som kan øke risikoen for laktacidose. Vokanamet må seponeres før eller ved tidspunkt for undersøkelsen og ikke tas før 48 timer etter undersøkelsen, og da først etter at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet normal (se pkt. 4.5).

Kirurgiske inngrep

Da Vokanamet inneholder metformin må behandlingen seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell, spinal eller epidural anestesi. Behandling kan startes opp igjen tidligst 48 timer etter inngrepet eller etter inntak av oral næring og kun dersom normal nyrefunksjon er etablert.

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 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 tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring 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 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 større kirurgiske inngrep eller akutte alvorlige sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med Vokanamet gjenopptas straks pasientens tilstand er stabilisert.

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

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.

Forhøyet hematokritverdi

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

Eldre (≥ 65 år)

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. Fimose ble rapportert i sjeldne tilfeller, og av og til ble omskjæring foretatt. De fleste genitale soppinfeksjoner ble behandlet ved lokalbehandling med antimykotika, forskrevet av lege eller ved egenbehandling mens behandling med Vokanamet fortsatte.

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.

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-enzymen og transportproteiner må gis samtidig med kanagliflozin, bør glykemisk kontroll overvåkes for å vurdere kanagliflozinresponsen. Dersom en induktor av UGT-enzymen 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 gallesyre, 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.

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 og 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

Kombinasjoner som ikke anbefales

Alkohol

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

Jodholdige 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 eller ved tidspunkt for undersøkelsen og ikke tas før 48 timer etter undersøkelsen, og da først etter at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet normal (se pkt. 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 forsiktighetsregler

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 10 285 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 5151 pasienter behandlet med kanagliflozin i kombinasjon med metformin. 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 1) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 1 er basert på samlet analyse av de fire 26-ukers placebokontrollerte studiene (n=2313) 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 1: Bivirkningstabell (MedDRA) fra placebokontrollerte studier^a og fra erfaring etter markedsføring

Organklasser Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
svært vanlige	Hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller sulfonylurea
mindre vanlige	Dehydrering*
sjeldne	Diabetisk ketoacidose**
Nevrologiske sykdommer	
mindre vanlige	Postural svimmelhet*, synkope*
Karsykdommer	
mindre vanlige	Hypotensjon*, ortostatisk hypotensjon*
Gastrointestinale sykdommer	

vanlige	Forstoppelse, tørste ^b , kvalme
Hud- og underhudssykdommer	
mindre vanlige	Utslett ^c , urticaria
ikke kjent	Angioødem ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
mindre vanlige	Benfraktur ^e
Sykdommer i nyre og urinveier	
vanlige	Polyuri eller pollakisuri ^f , urinveisinfeksjon (pyelonefritt og urosepsis er rapportert etter markedsføring)
mindre vanlige	Nyresvikt (hovedsakelig i forbindelse med væsketap)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
svært vanlige	Vulvovaginal candidiasis ^{** g}
vanlige	Balanitt eller balanopostitt ^{** h}
Undersøkelser	
vanlige	Dyslipidemi ⁱ , økt hematokrit ^{** j}
mindre vanlige	Økt blodkreatinin ^{** k} , økt blodurea ^{** l} , økt blodkalium ^{** m} , økt blodfosfat ⁿ

* Forbundet med væsketap, se pkt. 4.4.

** Se pkt. 4.4.

^a Sikkerhetsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (inkludert studier med pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, eldre pasienter [≥ 55 år til ≤ 80 år], pasienter med økt kardiovaskulær risiko) samsvarer generelt med bivirkningene identifisert i denne tabellen.

^b Tørste omfatter betegnelse tørste, munntørhet og polydipsi.

^c Utslett omfatter betegnelse erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett, pustulært utslett og vesikulært utslett.

^d Basert på erfaring med kanagliflozin etter markedsføring.

^e Benfraktur ble rapportert hos henholdsvis 0,7 % og 0,6 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,3 % for placebo. Se avsnitt om benfraktur nedenfor for ytterligere informasjon.

^f Polyuri eller pollakisuri omfatter betegnelse polyuri, pollakisuri, påtrengende vannlatingsbehov, nokturni og økt urinmengde.

^g Vulvovaginal candidiasis omfatter betegnelse vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal soppinfeksjon, vulvovaginit, vaginal infeksjon, vulvitt og genital soppinfeksjon.

^h Balanitt eller balanopostitt omfatter betegnelse balanitt, balanopostitt, balanittcandida og genital soppinfeksjon.

ⁱ 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.

^j 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.

^k 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.

^l 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.

^m 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.

ⁿ 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

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 den dedikerte kardiovaskulærstudien, hvor pasientene generelt var eldre med høyere andel av diabeteskomplikasjoner, var forekomsten av bivirkninger forbundet med væsketap 2,8 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig, 4,6 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig og 1,9 % med placebo.

For å vurdere risikofaktorer for disse bivirkningene ble det foretatt en større samleanalyse (n=9439) med pasienter fra åtte kontrollerte fase 3-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 forekomsten 3,2 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og 8,8 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig sammenlignet med 4,7 % i kontrollgruppen. Hos pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m² til < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl 30 til < 60 ml/minutt var forekomsten 4,8 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og 8,1 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig sammenlignet med 2,6 % i kontrollgruppen. Hos pasienter ≥ 75 år var forekomsten 4,9 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og 8,7 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig sammenlignet med 2,6 % i kontrollgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I den dedikerte kardiovaskulærstudien og den store samleanalysen 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 sulfonylureabehandling 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).

Candidabalanitt eller -balanopostitt ble rapportert hos henholdsvis 4,2 % og 3,7 % av mannlige pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og kanagliflozin 300 mg én gang daglig, sammenlignet med 0,6 % hos placebobehandlede mannlige pasienter. Blant mannlige pasienter som brukte kanagliflozin, fikk 0,9 % mer enn én infeksjon. Totalt seponerte 0,5 % av mannlige pasienter kanagliflozin som følge av candidabalanitt eller -balanopostitt. Fimose ble rapportert i sjeldne tilfeller, og av og til ble omskjæring foretatt (se pkt. 4.4).

Urinveisinfeksjoner

Urinveisinfeksjoner ble 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. Forsøkspersonene responderte på standardbehandling mens de fortsatte med kanagliflozinbehandling.

Benfraktur

I en kardiiovaskulær studie med 4327 pasienter med kjent eller høy risiko for kardiiovaskulær sykdom, var insidensen av benfraktur henholdsvis 1,6, 1,6 og 1,1 per 100 pasientår med eksponering for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo, og ubalansen i frakturer oppsto i løpet av de første 26 behandlingsukene. I andre studier med type 2 diabetes og kanagliflozin, som inkluderte en generell diabetespopulasjon på ca. 5800 pasienter, ble det ikke observert noen forskjell i frakturrisiko i forhold til kontroll. Etter 104 ukers behandling hadde kanagliflozin ingen negativ effekt på benmineraltettheten.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

I en samleanalyse av åtte 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 insidenser på henholdsvis 4,9 %, 8,7 % og 2,6 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig, kanagliflozin 300 mg én gang daglig og i kontrollgruppen. Reduksjon i eGFR (-3,6 % og -5,2 %) ble rapportert med kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg, sammenlignet med kontrollgruppen (-3,0 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Metformin

Tabell 2 presenterer bivirkninger etter organklasser 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 2: Frekvens av bivirkninger av metformin identifisert i kliniske studier og etter markedsføring

Organklasser	Bivirkning
Frekvens	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
svært sjeldne	Laktacidose, vitamin B ₁₂ -mangel ^a
Nevrologiske sykdommer	
vanlige	Smaksforstyrrelser
Gastrointestinale sykdommer	
svært vanlige	Gastrointestinale symptomer ^b
Hud- og underhudssykdommer	
svært sjeldne	Erytem, pruritis, urticaria
Sykdommer i lever og galleveier	
svært sjeldne	Unormale leverfunksjonsprøver, hepatitt

^a Langtidsbehandling med metformin har vært forbundet med redusert vitamin B₁₂-absorpsjon, som i svært sjeldne tilfeller kan medføre klinisk signifikant vitamin B₁₂-mangel (f.eks. megaloblastanemi).

^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

Enkeltdoser 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 orale 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 intestinent 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 enkelt doser 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 %.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

Totalt 10 285 pasienter med type 2 diabetes deltok i ni 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, 4 % svarte og 8 % andre grupper. 16 % av pasientene hadde hispano- eller latinoopphav. Omtrent 58 % av pasientene var menn. Pasientenes gjennomsnittsalder var 59,6 år (21 år til 96 år), 3082 pasienter var ≥ 65 år og 510 pasienter var ≥ 75 år. 58 % av pasientene hadde en kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebokontrollerte studier

Kanagliflozin ble undersøkt som dobbeltbehandling med metformin, dobbeltbehandling med et sulfonylurea, trippelbehandling med metformin og et sulfonylurea, trippelbehandling med metformin og pioglitazon og tilleggbehandling til insulin samt som monoterapi (tabell 3). 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.

Table 3: Effekterresultater fra placebokontrollerte kliniske studier^a

Dobbeltbehandling med metformin (26 uker)		
	Kanagliflozin + metformin	Placebo +

	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	metformin (N=183)
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

- ^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).

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 4.

Tabell 4: 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 5). 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 sulfonyleurea, 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 5: Effektresultater fra kliniske studier med aktiv kontroll^a

Sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin (52 uker)

	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrert) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
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.

Spesielle populasjoner

I to studier gjennomført med spesielle populasjoner (eldre pasienter og pasienter med kardiovaskulær sykdom eller med høy risiko for dette) ble kanagliflozin lagt til pasientens etablerte, stabile diabetesbehandling (diett, monoterapi eller kombinasjonsbehandling).

Eldre pasienter

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).

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.

Kardiovaskulær sikkerhet

Det ble gjennomført en forhåndsspesifisert interim metaanalyse av det som var ansett som vesentlige kardiovaskulære hendelser i de kliniske fase 2- og 3-studiene med 9632 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 4327 pasienter (44,9 %) med kardiovaskulær sykdom eller høy risiko for kardiovaskulær sykdom som deltar i en pågående kardiovaskulær studie. Risikoforholdet for det sammensatte primære endepunktet (tid til kardiovaskulær død, ikke-fatale slag, ikke-fatale hjerteinfarkt og ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse) for kanagliflozin (begge doser samlet) sammenlignet med kombinert aktivt og placebo sammenligningspreparat var 0,91 (95 % CI: 0,68, 1,22). Det var derfor ingen holdepunkter for en økning av kardiovaskulær risiko med kanagliflozin i forhold til sammenligningspreparater. Risikoforholdet for 100 mg og 300 mg dose én gang daglig var likt.

Blodtrykk

I en analyse av fire 26-ukers placebokontrollerte studier (n=2313) medførte behandling med kanagliflozin 100 mg og 300 mg én gang daglig 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 én gang daglig og 300 mg én gang daglig 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 én gang daglig.

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 vedrørende 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 fettriakt 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 119 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 [^{14}C]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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I en åpen enkeltdosestudie 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 ($\text{CrCl} \geq 80$ 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 ($\text{CrCl} < 30$ ml/minutt) og 8 forsøkspersoner med terminal nyresykdom 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.

Pasienter med 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 (≥ 65 år)

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

Pediatrisk populasjon

Det er ikke utført studier av farmakokinetikken til kanagliflozin hos pediatriske pasienter.

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 uklart.

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

Enkeltdosestudie: Etter enkeltdoser på 500 mg metforminhydroklorid har pediatriske 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 pediatriske 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 1 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 0,6 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 dannelse 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

50 mg/850 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid rødt (E172)
Jernoksid svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 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
180 (3 x 60) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/918/001 (20 tabletter)
EU/1/14/918/002 (60 tabletter)
EU/1/14/918/003 (180 tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. april 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vokanamet er indisert til voksne i alderen 18 år og eldre med type 2 diabetes mellitus som tillegg til diett og fysisk aktivitet for å bedre glykemisk kontroll:

- hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollerte på sine maksimale tolererte doser av metformin alene
- hos pasienter som står på sine maksimale tolererte doser av metformin sammen med andre glukosesenkende legemidler, inkludert insulin, når disse ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data for forskjellige tilleggsbehandlinger)
- hos pasienter som allerede behandles med kombinasjonen kanagliflozin og metformin som separate tabletter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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 tilleggshandling 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 (≥ 65 år)

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).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) på 60 ml/minutt/1,73 m² til < 90 ml/minutt/1,73 m² eller kreatininclearance (CrCl) på 60 ml/minutt til < 90 ml/minutt.

Vokanamet skal ikke brukes hos pasienter med moderat eller sterkt nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/minutt) på grunn av virkestoffet metformin (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Vokanamet er ikke anbefalt 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 snart 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 (se pkt. 6.1)
- Diabetisk ketoacidose, diabetisk prekoma
- Moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon (pasienter med eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/minutt), (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

Generelt

Vokanamet er ikke undersøkt hos pasienter med type 1 diabetes og er derfor ikke anbefalt til bruk hos disse pasientene.

Laktacidose

Laktacidoser er en sjelden, men alvorlig (høy mortalitet i fravær av omgående behandling) metabolsk komplikasjon som kan oppstå som følge av metforminakkumulering. Rapporterte tilfeller av laktacidose hos pasienter som står på metformin har hovedsakelig forekommet hos diabetespasienter med signifikant nyresvikt. Forekomsten av laktacidose kan og bør reduseres ved i tillegg å vurdere andre relaterte risikofaktorer som dårlig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, stort alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og eventuelle tilstander forbundet med hypoksi.

Diagnose

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

Dette kan ledsages av acidotisk dyspné, magesmerter, hypotermi og koma. Diagnostiske laboratoriefunn er lavere pH i blodet, plasmalaktatnivå over 5 mmol/l og økt aniondifferanse og laktat/pyruvatforhold. Ved mistanke om metabolsk acidose bør behandling med legemidlet seponeres og pasienten bør umiddelbart innlegges på sykehus (se pkt. 4.9). Leger bør gjøre pasienter oppmerksomme på risikoen for og symptomer på laktacidose.

Nyrefunksjon

Da metformin utskilles via nyrene, og metforminakkumulering kan utløse laktacidose, bør eGFR eller kreatininclearance bestemmes før oppstart av behandling og deretter regelmessig:

- minst én gang i året hos pasienter med normal nyrefunksjon
- minst to til fire ganger i året hos pasienter med eGFR (kreatininclearance) i nedre del av normalområdet og hos eldre pasienter.

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 ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID).

Administrasjon av jodholdig kontrastmiddel

Intravaskulær administrasjon av jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøkelser kan medføre nyresvikt. Dette kan indusere metforminakkumulering som kan øke risikoen for laktacidose. Vokanamet må seponeres før eller ved tidspunkt for undersøkelsen og ikke tas før 48 timer etter undersøkelsen, og da først etter at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet normal (se pkt. 4.5).

Kirurgiske inngrep

Da Vokanamet inneholder metformin må behandlingen seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell, spinal eller epidural anestesi. Behandling kan startes opp igjen tidligst 48 timer etter inngrepet eller etter inntak av oral næring og kun dersom normal nyrefunksjon er etablert.

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 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 tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring 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 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 større kirurgiske inngrep eller akutte alvorlige sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med Vokanamet gjenopptas straks pasientens tilstand er stabilisert.

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

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.

Forhøyet hematokritverdi

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

Eldre (≥ 65 år)

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. Fimose ble rapportert i sjeldne tilfeller, og av og til ble omskjæring foretatt. De fleste genitale soppinfeksjoner ble behandlet ved lokalbehandling med antimykotika, forskrevet av lege eller ved egenbehandling mens behandling med Vokanamet fortsatte.

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.

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-enzymen og transportproteiner må gis samtidig med kanagliflozin, bør glykemisk kontroll overvåkes for å vurdere kanagliflozinresponsen. Dersom en induktor av UGT-enzymen 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 gallsyre, 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.

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 intestinalt 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 og 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

Kombinasjoner som ikke anbefales

Alkohol

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

Jodholdige 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 eller ved tidspunkt for undersøkelsen og ikke tas før 48 timer etter undersøkelsen, og da først etter at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet normal (se pkt. 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 forsiktighetsregler

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 10 285 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 5151 pasienter behandlet med kanagliflozin i kombinasjon med metformin. 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 1) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 1 er basert på samlet analyse av de fire 26-ukers placebokontrollerte studiene (n=2313) 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 1: Bivirkningstabell (MedDRA) fra placebokontrollerte studier^a og fra erfaring etter markedsføring

Organklasser Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
svært vanlige	Hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller sulfonylurea
mindre vanlige sjeldne	Dehydrering* Diabetisk ketoacidose**
Nevrologiske sykdommer	
mindre vanlige	Postural svimmelhet*, synkope*
Karsykdommer	
mindre vanlige	Hypotensjon*, ortostatisk hypotensjon*
Gastrointestinale sykdommer	
vanlige	Forstoppelse, tørste ^b , kvalme
Hud- og underhudssykdommer	
mindre vanlige	Utslett ^c , urticaria
ikke kjent	Angioødem ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
mindre vanlige	Benfraktur ^e
Sykdommer i nyre og urinveier	
vanlige	Polyuri eller pollakisuri ^f , urinveisinfeksjon (pyelonefritt og urosepsis er rapportert etter markedsføring)
mindre vanlige	Nyresvikt (hovedsakelig i forbindelse med væsketap)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
svært vanlige	Vulvovaginal candidiasis**, ^g
vanlige	Balanitt eller balanopostitt**, ^h
Undersøkelser	
vanlige	Dyslipidemi ⁱ , økt hematokrit**, ^j
mindre vanlige	Økt blodkreatinin**, ^k , økt blodurea **, ^l , økt blodkalium**, ^m , økt blodfosfat ⁿ

*	Forbundet med væsketap, se pkt. 4.4.
**	Se pkt. 4.4.
a	Sikkerhetsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (inkludert studier med pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, eldre pasienter [≥ 55 år til ≤ 80 år], pasienter med økt kardiovaskulær risiko) samsvarte generelt med bivirkningene identifisert i denne tabellen.
b	Tørste omfatter betegnelse tørste, munntørrehet og polydipsi.
c	Utslett omfatter betegnelse erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett, pustulært utslett og vesikulært utslett.
d	Basert på erfaring med kanagliflozin etter markedsføring.
e	Benfraktur ble rapportert hos henholdsvis 0,7 % og 0,6 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,3 % for placebo. Se avsnitt om benfraktur nedenfor for ytterligere informasjon.
f	Polyuri eller pollakisuri omfatter betegnelse polyuri, pollakisuri, påtrengende vannlatingsbehov, nokturni og økt urinmengde.
g	Vulvovaginal candidiasis omfatter betegnelse vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal soppinfeksjon, vulvovaginit, vaginal infeksjon, vulvitt og genital soppinfeksjon.
h	Balanitt eller balanopostitt omfatter betegnelse balanitt, balanopostitt, balanittcandida og genital soppinfeksjon.
i	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.
j	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.
k	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.
l	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.
m	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.
n	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

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 den dedikerte kardiovaskulærstudien, hvor pasientene generelt var eldre med høyere andel av diabeteskomplikasjoner, var forekomsten av bivirkninger forbundet med væsketap 2,8 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig, 4,6 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig og 1,9 % med placebo.

For å vurdere risikofaktorer for disse bivirkningene ble det foretatt en større samleanalyse (n=9439) med pasienter fra åtte kontrollerte fase 3-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 forekomsten 3,2 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og 8,8 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig sammenlignet med 4,7 % i kontrollgruppen. Hos pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m² til < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl 30 til < 60 ml/minutt var forekomsten 4,8 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og 8,1 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig sammenlignet med 2,6 % i kontrollgruppen. Hos pasienter ≥ 75 år var forekomsten 4,9 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og 8,7 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig sammenlignet med 2,6 % i kontrollgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I den dedikerte kardiovaskulærstudien og den store samleanalysen 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 vulvovaginit 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).

Candidabalanitt eller -balanopostitt ble rapportert hos henholdsvis 4,2 % og 3,7 % av mannlige pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og kanagliflozin 300 mg én gang daglig, sammenlignet med 0,6 % hos placebobehandlede mannlige pasienter. Blant mannlige pasienter som brukte kanagliflozin, fikk 0,9 % mer enn én infeksjon. Totalt seponerte 0,5 % av mannlige pasienter kanagliflozin som følge av candidabalanitt eller -balanopostitt. Fimose ble rapportert i sjeldne tilfeller, og av og til ble omskjæring foretatt (se pkt. 4.4).

Urinveisinfeksjoner

Urinveisinfeksjoner ble 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. Forsøkspersonene responderte på standardbehandling mens de fortsatte med kanagliflozinbehandling.

Benfraktur

I en kardiiovaskulær studie med 4327 pasienter med kjent eller høy risiko for kardiiovaskulær sykdom, var insidensen av benfraktur henholdsvis 1,6, 1,6 og 1,1 per 100 pasientår med eksponering for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo, og ubalansen i frakturer oppsto i løpet av de første 26 behandlingssukene. I andre studier med type 2 diabetes og kanagliflozin, som inkluderte en generell diabetespopulasjon på ca. 5800 pasienter, ble det ikke observert noen forskjell i frakturrisiko i forhold til kontroll. Etter 104 ukers behandling hadde kanagliflozin ingen negativ effekt på benmineraltettheten.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

I en samleanalyse av åtte 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 insidenser på henholdsvis 4,9 %, 8,7 % og 2,6 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig, kanagliflozin 300 mg én gang daglig og i kontrollgruppen. Reduksjon i eGFR (-3,6 % og -5,2 %) ble rapportert med kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg, sammenlignet med kontrollgruppen (-3,0 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Metformin

Tabell 2 presenterer bivirkninger etter organklasser 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 2: Frekvens av bivirkninger av metformin identifisert i kliniske studier og etter markedsføring

Organklasser Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
svært sjeldne	Laktacidose, vitamin B ₁₂ -mangel ^a
Nevrologiske sykdommer	
vanlige	Smaksforstyrrelser
Gastrointestinale sykdommer	
svært vanlige	Gastrointestinale symptomer ^b
Hud- og underhudssykdommer	
svært sjeldne	Erytem, pruritis, urticaria
Sykdommer i lever og galleveier	
svært sjeldne	Unormale leverfunksjonsprøver, hepatitt

^a Langtidsbehandling med metformin har vært forbundet med redusert vitamin B₁₂-absorpsjon, som i svært sjeldne tilfeller kan medføre klinisk signifikant vitamin B₁₂-mangel (f.eks. megaloblastanemi).

^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

Enkeltdoser 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 orale

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 intestinent 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 %.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

Totalt 10 285 pasienter med type 2 diabetes deltok i ni 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, 4 % svarte og 8 % andre grupper. 16 % av pasientene hadde hispano- eller latinoopphav. Omtrent 58 % av pasientene var menn. Pasientenes gjennomsnittsalder var 59,6 år (21 år til 96 år), 3082 pasienter var ≥ 65 år og 510 pasienter var ≥ 75 år. 58 % av pasientene hadde en kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebokontrollerte studier

Kanagliflozin ble undersøkt som dobbeltbehandling med metformin, dobbeltbehandling med et sulfonylurea, trippelbehandling med metformin og et sulfonylurea, trippelbehandling med metformin og pioglitazon og tilleggbehandling til insulin samt som monoterapi (tabell 3). 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.

Table 3: Effekresultater fra placebokontrollerte kliniske studier^a

Dobbeltbehandling 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

^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).

I tillegg til studiene presentert over, var glykemiske effektresultater observert i en 18-ukers substudie med dobbeltbehandling med et sulfonylurea 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 4.

Tabell 4: 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 5). 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 sulfonyleurea, 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 5: Effekteresultater fra kliniske studier med aktiv kontroll^a

Sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin (52 uker)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrert) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
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.

Spesielle populasjoner

I to studier gjennomført med spesielle populasjoner (eldre pasienter og pasienter med kardiovaskulær sykdom eller med høy risiko for dette) ble kanagliflozin lagt til pasientens etablerte, stabile diabetesbehandling (diett, monoterapi eller kombinasjonsbehandling).

Eldre pasienter

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).

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.

Kardiovaskulær sikkerhet

Det ble gjennomført en forhåndsspesifisert interim metaanalyse av det som var ansett som vesentlige kardiovaskulære hendelser i de kliniske fase 2- og 3-studiene med 9632 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 4327 pasienter (44,9 %) med kardiovaskulær sykdom eller høy risiko for kardiovaskulær sykdom som deltar i en pågående kardiovaskulær studie. Risikoforholdet for det sammensatte primære endepunktet (tid til kardiovaskulær død, ikke-fatale slag, ikke-fatale hjerteinfarkt og ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse) for kanagliflozin (begge doser samlet) sammenlignet med kombinert aktivt og placebo sammenligningspreparat var 0,91 (95 % CI: 0,68, 1,22). Det var derfor ingen holdepunkter for en økning av kardiovaskulær risiko med kanagliflozin i forhold til sammenligningspreparater. Risikoforholdet for 100 mg og 300 mg dose én gang daglig var likt.

Blodtrykk

I en analyse av fire 26-ukers placebokontrollerte studier (n=2313) medførte behandling med kanagliflozin 100 mg og 300 mg én gang daglig 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 én gang daglig og 300 mg én gang daglig 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} på $> 10\%$ til $\leq 12\%$

En substudie med pasienter med baseline HbA_{1c} på $> 10\%$ til $\leq 12\%$ 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 én gang daglig.

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 vedrørende 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 fettriakt 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 119 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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I en åpen enkeltdosestudie 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 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.

Pasienter med 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 ($\geq$ 65 år)

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

Det er ikke utført studier av farmakokinetikken til kanagliflozin hos pediatriske pasienter.

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

Enkeltdosestudie: 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 1 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 0,6 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 dannelse 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

50 mg/1000 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid gult (E172)
Jernoksid rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 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
180 (3 x 60) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. april 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 150 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vokanamet er indisert til voksne i alderen 18 år og eldre med type 2 diabetes mellitus som tillegg til diett og fysisk aktivitet for å bedre glykemisk kontroll:

- hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollerte på sine maksimale tolererte doser av metformin alene
- hos pasienter som står på sine maksimale tolererte doser av metformin sammen med andre glukosesenkende legemidler, inkludert insulin, når disse ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data for forskjellige tilleggsbehandlinger)
- hos pasienter som allerede behandles med kombinasjonen kanagliflozin og metformin som separate tabletter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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 tilleggshandling 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 (≥ 65 år)

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).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) på 60 ml/minutt/1,73 m² til < 90 ml/minutt/1,73 m² eller kreatininclearance (CrCl) på 60 ml/minutt til < 90 ml/minutt.

Vokanamet skal ikke brukes hos pasienter med moderat eller sterkt nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/minutt) på grunn av virkestoffet metformin (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Vokanamet er ikke anbefalt 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 snart 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 (se pkt. 6.1)
- Diabetisk ketoacidose, diabetisk prekoma
- Moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon (pasienter med eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/minutt), (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

Generelt

Vokanamet er ikke undersøkt hos pasienter med type 1 diabetes og er derfor ikke anbefalt til bruk hos disse pasientene.

Laktacidose

Laktacidoser er en sjelden, men alvorlig (høy mortalitet i fravær av omgående behandling) metabolsk komplikasjon som kan oppstå som følge av metforminakkumulering. Rapporterte tilfeller av laktacidose hos pasienter som står på metformin har hovedsakelig forekommet hos diabetespasienter med signifikant nyresvikt. Forekomsten av laktacidose kan og bør reduseres ved i tillegg å vurdere andre relaterte risikofaktorer som dårlig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, stort alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og eventuelle tilstander forbundet med hypoksi.

Diagnose

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

Dette kan ledsages av acidotisk dyspné, magesmerter, hypotermi og koma. Diagnostiske laboratoriefunn er lavere pH i blodet, plasmalaktatnivå over 5 mmol/l og økt aniondifferanse og laktat/pyruvatforhold. Ved mistanke om metabolsk acidose bør behandling med legemidlet seponeres og pasienten bør umiddelbart innlegges på sykehus (se pkt. 4.9). Leger bør gjøre pasienter oppmerksomme på risikoen for og symptomer på laktacidose.

Nyrefunksjon

Da metformin utskilles via nyrene, og metforminakkumulering kan utløse laktacidose, bør eGFR eller kreatininclearance bestemmes før oppstart av behandling og deretter regelmessig:

- minst én gang i året hos pasienter med normal nyrefunksjon
- minst to til fire ganger i året hos pasienter med eGFR (kreatininclearance) i nedre del av normalområdet og hos eldre pasienter.

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 ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID).

Administrasjon av jodholdig kontrastmiddel

Intravaskulær administrasjon av jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøkelser kan medføre nyresvikt. Dette kan indusere metforminakkumulering som kan øke risikoen for laktacidose. Vokanamet må seponeres før eller ved tidspunkt for undersøkelsen og ikke tas før 48 timer etter undersøkelsen, og da først etter at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet normal (se pkt. 4.5).

Kirurgiske inngrep

Da Vokanamet inneholder metformin må behandlingen seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell, spinal eller epidural anestesi. Behandling kan startes opp igjen tidligst 48 timer etter inngrepet eller etter inntak av oral næring og kun dersom normal nyrefunksjon er etablert.

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 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 tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring 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 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 større kirurgiske inngrep eller akutte alvorlige sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med Vokanamet gjenopptas straks pasientens tilstand er stabilisert.

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

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.

Forhøyet hematokritverdi

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

Eldre (≥ 65 år)

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. Fimose ble rapportert i sjeldne tilfeller, og av og til ble omskjæring foretatt. De fleste genitale soppinfeksjoner ble behandlet ved lokalbehandling med antimykotika, forskrevet av lege eller ved egenbehandling mens behandling med Vokanamet fortsatte.

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.

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-enzymene og transportproteiner må gis samtidig med kanagliflozin, bør glykemisk kontroll overvåkes for å vurdere kanagliflozinresponsen. Dersom en induktor av UGT-enzymene 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 gallsyre, 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.

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 intestinalt 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 og 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

Kombinasjoner som ikke anbefales

Alkohol

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

Jodholdige 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 eller ved tidspunkt for undersøkelsen og ikke tas før 48 timer etter undersøkelsen, og da først etter at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet normal (se pkt. 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 forsiktighetsregler

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 10 285 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 5151 pasienter behandlet med kanagliflozin i kombinasjon med metformin. 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 1) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 1 er basert på samlet analyse av de fire 26-ukers placebokontrollerte studiene

(n=2313) 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 1: Bivirkningstabell (MedDRA) fra placebokontrollerte studier^a og fra erfaring etter markedsføring

Organklasser Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
svært vanlige	Hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller sulfonylurea
mindre vanlige sjeldne	Dehydrering* Diabetisk ketoacidose**
Nevrologiske sykdommer	
mindre vanlige	Postural svimmelhet*, synkope*
Karsykdommer	
mindre vanlige	Hypotensjon*, ortostatisk hypotensjon*
Gastrointestinale sykdommer	
vanlige	Forstoppelse, tørste ^b , kvalme
Hud- og underhudssykdommer	
mindre vanlige	Utslett ^c , urticaria
ikke kjent	Angioødem ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
mindre vanlige	Benfraktur ^e
Sykdommer i nyre og urinveier	
vanlige	Polyuri eller pollakisuri ^f , urinveisinfeksjon (pyelonefritt og urosepsis er rapportert etter markedsføring)
mindre vanlige	Nyresvikt (hovedsakelig i forbindelse med væsketap)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
svært vanlige	Vulvovaginal candidiasis**, ^g
vanlige	Balanitt eller balanopostitt**, ^h
Undersøkelser	
vanlige	Dyslipidemi ⁱ , økt hematokrit**, ^j
mindre vanlige	Økt blodkreatinin**, ^k , økt blodurea **, ^l , økt blodkalium**, ^m , økt blodfosfat ⁿ

*	Forbundet med væsketap, se pkt. 4.4.
**	Se pkt. 4.4.
a	Sikkerhetsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (inkludert studier med pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, eldre pasienter [≥ 55 år til ≤ 80 år], pasienter med økt kardiovaskulær risiko) samsvarte generelt med bivirkningene identifisert i denne tabellen.
b	Tørste omfatter betegnelse tørste, munntørrehet og polydipsi.
c	Utslett omfatter betegnelse erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett, pustulært utslett og vesikulært utslett.
d	Basert på erfaring med kanagliflozin etter markedsføring.
e	Benfraktur ble rapportert hos henholdsvis 0,7 % og 0,6 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,3 % for placebo. Se avsnitt om benfraktur nedenfor for ytterligere informasjon.
f	Polyuri eller pollakisuri omfatter betegnelse polyuri, pollakisuri, påtrengende vannlatingsbehov, nokturni og økt urinmengde.
g	Vulvovaginal candidiasis omfatter betegnelse vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal soppinfeksjon, vulvovaginitt, vaginal infeksjon, vulvitt og genital soppinfeksjon.
h	Balanitt eller balanopostitt omfatter betegnelse balanitt, balanopostitt, balanittcandida og genital soppinfeksjon.
i	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.
j	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.
k	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.
l	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.
m	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.
n	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

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 den dedikerte kardiovaskulærstudien, hvor pasientene generelt var eldre med høyere andel av diabeteskomplikasjoner, var forekomsten av bivirkninger forbundet med væsketap 2,8 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig, 4,6 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig og 1,9 % med placebo.

For å vurdere risikofaktorer for disse bivirkningene ble det foretatt en større samleanalyse (n=9439) med pasienter fra åtte kontrollerte fase 3-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 forekomsten 3,2 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og 8,8 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig sammenlignet med 4,7 % i kontrollgruppen. Hos pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m² til < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl 30 til < 60 ml/minutt var forekomsten 4,8 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og 8,1 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig sammenlignet med 2,6 % i kontrollgruppen. Hos pasienter ≥ 75 år var forekomsten 4,9 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og 8,7 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig sammenlignet med 2,6 % i kontrollgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I den dedikerte kardiovaskulærstudien og den store samleanalysen 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 vulvovaginitis 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).

Candidabalanitt eller -balanopostitt ble rapportert hos henholdsvis 4,2 % og 3,7 % av mannlige pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og kanagliflozin 300 mg én gang daglig, sammenlignet med 0,6 % hos placebobehandlede mannlige pasienter. Blant mannlige pasienter som brukte kanagliflozin, fikk 0,9 % mer enn én infeksjon. Totalt seponerte 0,5 % av mannlige pasienter kanagliflozin som følge av candidabalanitt eller -balanopostitt. Fimose ble rapportert i sjeldne tilfeller, og av og til ble omskjæring foretatt (se pkt. 4.4).

Urinveisinfeksjoner

Urinveisinfeksjoner ble 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. Forsøkspersonene responderte på standardbehandling mens de fortsatte med kanagliflozinbehandling.

Benfraktur

I en kardiiovaskulær studie med 4327 pasienter med kjent eller høy risiko for kardiiovaskulær sykdom, var insidensen av benfraktur henholdsvis 1,6, 1,6 og 1,1 per 100 pasientår med eksponering for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo, og ubalansen i frakturer oppsto i løpet av de første 26 behandlingssukene. I andre studier med type 2 diabetes og kanagliflozin, som inkluderte en generell diabetespopulasjon på ca. 5800 pasienter, ble det ikke observert noen forskjell i frakturrisiko i forhold til kontroll. Etter 104 ukers behandling hadde kanagliflozin ingen negativ effekt på benmineraltettheten.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

I en samleanalyse av åtte 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 insidenser på henholdsvis 4,9 %, 8,7 % og 2,6 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig, kanagliflozin 300 mg én gang daglig og i kontrollgruppen. Reduksjon i eGFR (-3,6 % og -5,2 %) ble rapportert med kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg, sammenlignet med kontrollgruppen (-3,0 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Metformin

Tabell 2 presenterer bivirkninger etter organklasser 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 2: Frekvens av bivirkninger av metformin identifisert i kliniske studier og etter markedsføring

Organklasser Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
svært sjeldne	Laktacidose, vitamin B ₁₂ -mangel ^a
Nevrologiske sykdommer	
vanlige	Smaksforstyrrelser
Gastrointestinale sykdommer	
svært vanlige	Gastrointestinale symptomer ^b
Hud- og underhudssykdommer	
svært sjeldne	Erytem, pruritis, urticaria
Sykdommer i lever og galleveier	
svært sjeldne	Unormale leverfunksjonsprøver, hepatitt

^a Langtidsbehandling med metformin har vært forbundet med redusert vitamin B₁₂-absorpsjon, som i svært sjeldne tilfeller kan medføre klinisk signifikant vitamin B₁₂-mangel (f.eks. megaloblastanemi).

^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

Enkeltdoser 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 orale

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 intestinent 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 %.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

Totalt 10 285 pasienter med type 2 diabetes deltok i ni 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, 4 % svarte og 8 % andre grupper. 16 % av pasientene hadde hispano- eller latinoopphav. Omtrent 58 % av pasientene var menn. Pasientenes gjennomsnittsalder var 59,6 år (21 år til 96 år), 3082 pasienter var ≥ 65 år og 510 pasienter var ≥ 75 år. 58 % av pasientene hadde en kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebokontrollerte studier

Kanagliflozin ble undersøkt som dobbeltbehandling med metformin, dobbeltbehandling med et sulfonylurea, trippelbehandling med metformin og et sulfonylurea, trippelbehandling med metformin og pioglitazon og tilleggbehandling til insulin samt som monoterapi (tabell 3). 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.

Table 3: Effekresultater fra placebokontrollerte kliniske studier^a

Dobbeltbehandling 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

^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).

I tillegg til studiene presentert over, var glykemiske effektresultater observert i en 18-ukers substudie med dobbeltbehandling med et sulfonylurea 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 4.

Tabell 4: 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 5). 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 sulfonyleurea, 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 5: Effekteresultater fra kliniske studier med aktiv kontroll^a

Sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin (52 uker)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrert) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
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.

Spesielle populasjoner

I to studier gjennomført med spesielle populasjoner (eldre pasienter og pasienter med kardiovaskulær sykdom eller med høy risiko for dette) ble kanagliflozin lagt til pasientens etablerte, stabile diabetesbehandling (diett, monoterapi eller kombinasjonsbehandling).

Eldre pasienter

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).

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.

Kardiovaskulær sikkerhet

Det ble gjennomført en forhåndsspesifisert interim metaanalyse av det som var ansett som vesentlige kardiovaskulære hendelser i de kliniske fase 2- og 3-studiene med 9632 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 4327 pasienter (44,9 %) med kardiovaskulær sykdom eller høy risiko for kardiovaskulær sykdom som deltar i en pågående kardiovaskulær studie. Risikoforholdet for det sammensatte primære endepunktet (tid til kardiovaskulær død, ikke-fatale slag, ikke-fatale hjerteinfarkt og ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse) for kanagliflozin (begge doser samlet) sammenlignet med kombinert aktivt og placebo sammenligningspreparat var 0,91 (95 % CI: 0,68, 1,22). Det var derfor ingen holdepunkter for en økning av kardiovaskulær risiko med kanagliflozin i forhold til sammenligningspreparater. Risikoforholdet for 100 mg og 300 mg dose én gang daglig var likt.

Blodtrykk

I en analyse av fire 26-ukers placebokontrollerte studier (n=2313) medførte behandling med kanagliflozin 100 mg og 300 mg én gang daglig 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 én gang daglig og 300 mg én gang daglig 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} på $> 10\%$ til $\leq 12\%$

En substudie med pasienter med baseline HbA_{1c} på $> 10\%$ til $\leq 12\%$ 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 én gang daglig.

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 vedrørende 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 119 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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I en åpen enkeltdosestudie 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 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.

Pasienter med 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 ($\geq$ 65 år)

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

Det er ikke utført studier av farmakokinetikken til kanagliflozin hos pediatriske pasienter.

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

Enkeltdosestudie: 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 1 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 0,6 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 dannelse 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

150 mg/850 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Pakningsstørrelser:

1 x 20 filmdrasjerte tabletter
1 x 60 filmdrasjerte tabletter
180 (3 x 60) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. april 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vokanamet er indisert til voksne i alderen 18 år og eldre med type 2 diabetes mellitus som tillegg til diett og fysisk aktivitet for å bedre glykemisk kontroll:

- hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollerte på sine maksimale tolererte doser av metformin alene
- hos pasienter som står på sine maksimale tolererte doser av metformin sammen med andre glukosesenkende legemidler, inkludert insulin, når disse ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data for forskjellige tilleggsbehandlinger)
- hos pasienter som allerede behandles med kombinasjonen kanagliflozin og metformin som separate tabletter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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 tilleggshandling 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 (≥ 65 år)

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).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) på 60 ml/minutt/1,73 m² til < 90 ml/minutt/1,73 m² eller kreatininclearance (CrCl) på 60 ml/minutt til < 90 ml/minutt.

Vokanamet skal ikke brukes hos pasienter med moderat eller sterkt nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/minutt) på grunn av virkestoffet metformin (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Vokanamet er ikke anbefalt 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 snart 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 (se pkt. 6.1)
- Diabetisk ketoacidose, diabetisk prekoma
- Moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon (pasienter med eGFR < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl < 60 ml/minutt), (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

Generelt

Vokanamet er ikke undersøkt hos pasienter med type 1 diabetes og er derfor ikke anbefalt til bruk hos disse pasientene.

Laktacidose

Laktacidoser er en sjelden, men alvorlig (høy mortalitet i fravær av omgående behandling) metabolsk komplikasjon som kan oppstå som følge av metforminakkumulering. Rapporterte tilfeller av laktacidose hos pasienter som står på metformin har hovedsakelig forekommet hos diabetespasienter med signifikant nyresvikt. Forekomsten av laktacidose kan og bør reduseres ved i tillegg å vurdere andre relaterte risikofaktorer som dårlig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, stort alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og eventuelle tilstander forbundet med hypoksi.

Diagnose

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

Dette kan ledsages av acidotisk dyspné, magesmerter, hypotermi og koma. Diagnostiske laboratoriefunn er lavere pH i blodet, plasmalaktatnivå over 5 mmol/l og økt aniondifferanse og laktat/pyruvatforhold. Ved mistanke om metabolsk acidose bør behandling med legemidlet seponeres og pasienten bør umiddelbart innlegges på sykehus (se pkt. 4.9). Leger bør gjøre pasienter oppmerksomme på risikoen for og symptomer på laktacidose.

Nyrefunksjon

Da metformin utskilles via nyrene, og metforminakkumulering kan utløse laktacidose, bør eGFR eller kreatininclearance bestemmes før oppstart av behandling og deretter regelmessig:

- minst én gang i året hos pasienter med normal nyrefunksjon
- minst to til fire ganger i året hos pasienter med eGFR (kreatininclearance) i nedre del av normalområdet og hos eldre pasienter.

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 ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID).

Administrasjon av jodholdig kontrastmiddel

Intravaskulær administrasjon av jodholdige kontrastmidler ved radiologiske undersøkelser kan medføre nyresvikt. Dette kan indusere metforminakkumulering som kan øke risikoen for laktacidose. Vokanamet må seponeres før eller ved tidspunkt for undersøkelsen og ikke tas før 48 timer etter undersøkelsen, og da først etter at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet normal (se pkt. 4.5).

Kirurgiske inngrep

Da Vokanamet inneholder metformin må behandlingen seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell, spinal eller epidural anestesi. Behandling kan startes opp igjen tidligst 48 timer etter inngrepet eller etter inntak av oral næring og kun dersom normal nyrefunksjon er etablert.

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 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 tilfeller, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring 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 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 større kirurgiske inngrep eller akutte alvorlige sykdommer. I begge tilfeller kan behandlingen med Vokanamet gjenopptas straks pasientens tilstand er stabilisert.

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

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.

Forhøyet hematokritverdi

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

Eldre (≥ 65 år)

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. Fimose ble rapportert i sjeldne tilfeller, og av og til ble omskjæring foretatt. De fleste genitale soppinfeksjoner ble behandlet ved lokalbehandling med antimykotika, forskrevet av lege eller ved egenbehandling mens behandling med Vokanamet fortsatte.

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.

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-enzymene og transportproteiner må gis samtidig med kanagliflozin, bør glykemisk kontroll overvåkes for å vurdere kanagliflozinresponsen. Dersom en induktor av UGT-enzymene 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 gallsyre, 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.

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 intestinalt 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 og 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

Kombinasjoner som ikke anbefales

Alkohol

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

Jodholdige 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 eller ved tidspunkt for undersøkelsen og ikke tas før 48 timer etter undersøkelsen, og da først etter at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet normal (se pkt. 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 forsiktighetsregler

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 10 285 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 5151 pasienter behandlet med kanagliflozin i kombinasjon med metformin. 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 1) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 1 er basert på samlet analyse av de fire 26-ukers placebokontrollerte studiene

(n=2313) 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 1: Bivirkningstabell (MedDRA) fra placebokontrollerte studier^a og fra erfaring etter markedsføring

Organklasser Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
svært vanlige	Hypoglykemi i kombinasjon med insulin eller sulfonylurea
mindre vanlige sjeldne	Dehydrering* Diabetisk ketoacidose**
Nevrologiske sykdommer	
mindre vanlige	Postural svimmelhet*, synkope*
Karsykdommer	
mindre vanlige	Hypotensjon*, ortostatisk hypotensjon*
Gastrointestinale sykdommer	
vanlige	Forstoppelse, tørste ^b , kvalme
Hud- og underhudssykdommer	
mindre vanlige	Utslett ^c , urticaria
ikke kjent	Angioødem ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
mindre vanlige	Benfraktur ^e
Sykdommer i nyre og urinveier	
vanlige	Polyuri eller pollakisuri ^f , urinveisinfeksjon (pyelonefritt og urosepsis er rapportert etter markedsføring)
mindre vanlige	Nyresvikt (hovedsakelig i forbindelse med væsketap)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
svært vanlige	Vulvovaginal candidiasis**, ^g
vanlige	Balanitt eller balanopostitt**, ^h
Undersøkelser	
vanlige	Dyslipidemi ⁱ , økt hematokrit**, ^j
mindre vanlige	Økt blodkreatinin**, ^k , økt blodurea **, ^l , økt blodkalium**, ^m , økt blodfosfat ⁿ

-
- * Forbundet med væsketap, se pkt. 4.4.
 - ** Se pkt. 4.4.
 - a Sikkerhetsdataprofiler fra individuelle pivotale studier (inkludert studier med pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, eldre pasienter [≥ 55 år til ≤ 80 år], pasienter med økt kardiovaskulær risiko) samsvarte generelt med bivirkningene identifisert i denne tabellen.
 - b Tørste omfatter betegnelse tørste, munntørrehet og polydipsi.
 - c Utslett omfatter betegnelse erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett, pustulært utslett og vesikulært utslett.
 - d Basert på erfaring med kanagliflozin etter markedsføring.
 - e Benfraktur ble rapportert hos henholdsvis 0,7 % og 0,6 % for kanagliflozin 100 mg og 300 mg, sammenlignet med 0,3 % for placebo. Se avsnitt om benfraktur nedenfor for ytterligere informasjon.
 - f Polyuri eller pollakisuri omfatter betegnelse polyuri, pollakisuri, påtrengende vannlatingsbehov, nokturni og økt urinmengde.
 - g Vulvovaginal candidiasis omfatter betegnelse vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal soppinfeksjon, vulvovaginit, vaginal infeksjon, vulvitt og genital soppinfeksjon.
 - h Balanitt eller balanopostitt omfatter betegnelse balanitt, balanopostitt, balanittcandida og genital soppinfeksjon.
 - i 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.
 - j 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.
 - k 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.
 - l 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.
 - m 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.
 - n 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

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 den dedikerte kardiovaskulærstudien, hvor pasientene generelt var eldre med høyere andel av diabeteskomplikasjoner, var forekomsten av bivirkninger forbundet med væsketap 2,8 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig, 4,6 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig og 1,9 % med placebo.

For å vurdere risikofaktorer for disse bivirkningene ble det foretatt en større samleanalyse (n=9439) med pasienter fra åtte kontrollerte fase 3-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 forekomsten 3,2 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og 8,8 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig sammenlignet med 4,7 % i kontrollgruppen. Hos pasienter med baseline eGFR på 30 ml/minutt/1,73 m² til < 60 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl 30 til < 60 ml/minutt var forekomsten 4,8 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og 8,1 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig sammenlignet med 2,6 % i kontrollgruppen. Hos pasienter ≥ 75 år var forekomsten 4,9 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og 8,7 % med kanagliflozin 300 mg én gang daglig sammenlignet med 2,6 % i kontrollgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I den dedikerte kardiovaskulærstudien og den store samleanalysen 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 vulvovaginititt 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).

Candidabalanitt eller -balanopostitt ble rapportert hos henholdsvis 4,2 % og 3,7 % av mannlige pasienter behandlet med kanagliflozin 100 mg én gang daglig og kanagliflozin 300 mg én gang daglig, sammenlignet med 0,6 % hos placebobehandlede mannlige pasienter. Blant mannlige pasienter som brukte kanagliflozin, fikk 0,9 % mer enn én infeksjon. Totalt seponerte 0,5 % av mannlige pasienter kanagliflozin som følge av candidabalanitt eller -balanopostitt. Fimose ble rapportert i sjeldne tilfeller, og av og til ble omskjæring foretatt (se pkt. 4.4).

Urinveisinfeksjoner

Urinveisinfeksjoner ble 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. Forsøkspersonene responderte på standardbehandling mens de fortsatte med kanagliflozinbehandling.

Benfraktur

I en kardiovaskulær studie med 4327 pasienter med kjent eller høy risiko for kardiovaskulær sykdom, var insidensen av benfraktur henholdsvis 1,6, 1,6 og 1,1 per 100 pasientår med eksponering for kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg og placebo, og ubalansen i frakturer oppsto i løpet av de første 26 behandlingssukene. I andre studier med type 2 diabetes og kanagliflozin, som inkluderte en generell diabetespopulasjon på ca. 5800 pasienter, ble det ikke observert noen forskjell i frakturrisiko i forhold til kontroll. Etter 104 ukers behandling hadde kanagliflozin ingen negativ effekt på benmineraltettheten.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

I en samleanalyse av åtte 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 insidenser på henholdsvis 4,9 %, 8,7 % og 2,6 % med kanagliflozin 100 mg én gang daglig, kanagliflozin 300 mg én gang daglig og i kontrollgruppen. Reduksjon i eGFR (-3,6 % og -5,2 %) ble rapportert med kanagliflozin 100 mg og kanagliflozin 300 mg, sammenlignet med kontrollgruppen (-3,0 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Metformin

Tabell 2 presenterer bivirkninger etter organklasser 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 2: Frekvens av bivirkninger av metformin identifisert i kliniske studier og etter markedsføring

Organklasser Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
svært sjeldne	Laktacidose, vitamin B ₁₂ -mangel ^a
Nevrologiske sykdommer	
vanlige	Smaksforstyrrelser
Gastrointestinale sykdommer	
svært vanlige	Gastrointestinale symptomer ^b
Hud- og underhudssykdommer	
svært sjeldne	Erytem, pruritis, urticaria
Sykdommer i lever og galleveier	
svært sjeldne	Unormale leverfunksjonsprøver, hepatitt

^a Langtidsbehandling med metformin har vært forbundet med redusert vitamin B₁₂-absorpsjon, som i svært sjeldne tilfeller kan medføre klinisk signifikant vitamin B₁₂-mangel (f.eks. megaloblastanemi).

^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

Enkeltdoser 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 orale

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 %.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

Totalt 10 285 pasienter med type 2 diabetes deltok i ni 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, 4 % svarte og 8 % andre grupper. 16 % av pasientene hadde hispano- eller latinoopphav. Omtrent 58 % av pasientene var menn. Pasientenes gjennomsnittsalder var 59,6 år (21 år til 96 år), 3082 pasienter var ≥ 65 år og 510 pasienter var ≥ 75 år. 58 % av pasientene hadde en kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebokontrollerte studier

Kanagliflozin ble undersøkt som dobbeltbehandling med metformin, dobbeltbehandling med et sulfonylurea, trippelbehandling med metformin og et sulfonylurea, trippelbehandling med metformin og pioglitazon og tilleggbehandling til insulin samt som monoterapi (tabell 3). 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.

Table 3: Effekresultater fra placebokontrollerte kliniske studier^a

Dobbeltbehandling 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

^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).

I tillegg til studiene presentert over, var glykemiske effektresultater observert i en 18-ukers substudie med dobbeltbehandling med et sulfonylurea 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 4.

Tabell 4: 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 5). 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 sulfonyleurea, 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 5: Effekteresultater fra kliniske studier med aktiv kontroll^a

Sammenlignet med glimepirid som dobbeltbehandling med metformin (52 uker)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrert) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
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.

Spesielle populasjoner

I to studier gjennomført med spesielle populasjoner (eldre pasienter og pasienter med kardiovaskulær sykdom eller med høy risiko for dette) ble kanagliflozin lagt til pasientens etablerte, stabile diabetesbehandling (diett, monoterapi eller kombinasjonsbehandling).

Eldre pasienter

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).

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.

Kardiovaskulær sikkerhet

Det ble gjennomført en forhåndsspesifisert interim metaanalyse av det som var ansett som vesentlige kardiovaskulære hendelser i de kliniske fase 2- og 3-studiene med 9632 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 4327 pasienter (44,9 %) med kardiovaskulær sykdom eller høy risiko for kardiovaskulær sykdom som deltar i en pågående kardiovaskulær studie. Risikoforholdet for det sammensatte primære endepunktet (tid til kardiovaskulær død, ikke-fatalt slag, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ustabil angina som krevde sykehusinnleggelse) for kanagliflozin (begge doser samlet) sammenlignet med kombinert aktivt og placebo sammenligningspreparat var 0,91 (95 % CI: 0,68, 1,22). Det var derfor ingen holdepunkter for en økning av kardiovaskulær risiko med kanagliflozin i forhold til sammenligningspreparater. Risikoforholdet for 100 mg og 300 mg dose én gang daglig var likt.

Blodtrykk

I en analyse av fire 26-ukers placebokontrollerte studier (n=2313) medførte behandling med kanagliflozin 100 mg og 300 mg én gang daglig 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 én gang daglig og 300 mg én gang daglig 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} på $> 10\%$ til $\leq 12\%$

En substudie med pasienter med baseline HbA_{1c} på $> 10\%$ til $\leq 12\%$ 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 én gang daglig.

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 vedrørende 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 fettriakt 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 119 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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I en åpen enkeltdosestudie 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 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.

Pasienter med 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 ($\geq$ 65 år)

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

Pediatrisk populasjon

Det er ikke utført studier av farmakokinetikken til kanagliflozin hos pediatriske pasienter.

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

Enkeltdosestudie: Etter enkeltdoser på 500 mg metforminhydroklorid har pediatriske 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 pediatriske 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 1 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 0,6 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 dannelse 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.

Evaluering 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

150 mg/1000 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid rødt (E172)
Jernoksid svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Pakningsstørrelser:
1 x 20 filmdrasjerte tabletter
1 x 60 filmdrasjerte tabletter
180 (3 x 60) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. april 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://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)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (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.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN 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)

20 tabletter, filmdrasjerte
60 tabletter, filmdrasjerte
60 tabletter, filmdrasjerte. Del av multipakning, må ikke selges enkeltvis.

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN 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)

20 tabletter, filmdrasjerte
60 tabletter, filmdrasjerte

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ETIKETT (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)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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 SPESIELLE 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 tabletter)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tabletter)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tabletter)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- 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) 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 nyre- eller leverproblemer
- 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 har diabetisk ketoacidose (en følgesykdom ved diabetes med høyt blodsukker, raskt vekttap, kvalme eller oppkast)
- 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

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet, og under behandling:

- om hva du kan gjøre for å forebygge dehydrering (uttørring)
- dersom du har type 1 diabetes (kroppen produserer ikke noe insulin). Vokanamet bør ikke 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 umiddelbart kontakte lege eller nærmeste sykehus. Disse symptomene kan være tegn på diabetisk ketoacidose, en 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 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".

Nyrefunksjon

Nyrene dine vil bli sjekket ved en blodprøve før du begynner med og mens du bruker dette legemidlet.

Vær oppmerksom på bivirkninger

Laktacidose er en akutt medisinsk tilstand og må behandles på sykehus. Dersom du får noen av tegnene på laktacidose som omfatter kvalme eller oppkast, magesmerter, uttalt svakhet, muskelsmerter, uforklarlig vekttap, rask pust, eller at du føler deg kald eller ukomfortabel, **skal du omgående slutte å ta Vokanamet og kontakte lege eller oppsøke nærmeste sykehus umiddelbart.** Se avsnitt 4.

Operasjoner og røntgen

Inform legemidler om at du bruker Vokanamet dersom du skal gjennomgå:

- en operasjon med full narkose, spinal- eller periduralbedøvelse. Det er mulig at du må slutte å ta Vokanamet noen dager før og etter operasjonen.
- en røntgenundersøkelse hvor du får injeksjon med et fargestoff. Du må slutte å ta Vokanamet før eller samtidig med røntgenundersøkelsen og i 2 eller flere dager etterpå. Nyrefunksjonen din skal sjekkes før du begynner med Vokanamet igjen.

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.

Andre legemidler og Vokanamet

Rådfør deg med lege eller apotek 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.

Informér særlig legen dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- 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 brukes til å senke blodtrykket (antihypertensiva), inkludert diuretika (legemidler som brukes til å fjerne væskeoverskudd i kroppen, også kjent som vann drivende legemidler) da dette legemidlet også kan senke blodtrykket ved å fjerne væskeoverskudd i kroppen. Mulige tegn på for stort væsketap fra kroppen er listet opp under "Dehydrering" i avsnitt 4.
- johannesurt (et naturlegemiddel til behandling av depresjon)
- karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital (legemidler til kontroll av krampeanfall)
- 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".
- jodholdige kontrastmidler (legemidler som brukes ved en røntgenundersøkelse). Se avsnitt "Operasjoner og røntgen".
- 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.

Inntak av Vokanamet sammen med alkohol

Unngå inntak av store mengder alkohol og alkoholholdige legemidler når du tar dette legemidlet. Dette fordi du har økt risiko for å få opphopning av melkesyre i blodet (laktacidose) dersom du inntar for mye alkohol. Dette er mer sannsynlig dersom du faster, er underernært eller har leverproblemer. Se avsnitt "Vær oppmerksom på bivirkninger" og avsnitt 4.

Graviditet og amming

Rådfør deg 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. Rådfør deg 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. Rådfør deg 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 legen din så snart som mulig dersom du får noen av tegnene på lavt blodsukker.

3. Hvordan du bruker Vokanamet

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din 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 minst et halvt glass 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

Kontakt lege omgående dersom du tar for mye av dette legemidlet.

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 snart er tid for neste dose, skal du imidlertid droppe den glemte dosen.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glempt 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 rådføre deg 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 kontakt lege eller oppsøk nærmeste sykehus umiddelbart

dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger:

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

- for mye melkesyre i blodet (laktacidose). Dette forekommer oftere hos personer med nyreproblemer. Laktacidose kan også skyldes stort alkoholinntak eller langvarig faste. Mulige tegn på laktacidose er:
 - kvalme eller oppkast
 - magesmerter
 - uttalt svakhet
 - muskelkramper
 - uforklarlig vekttap
 - rask pust
 - føle seg kald eller ukomfortabel.

Slutt å ta Vokanamet og kontakt lege så snart som mulig dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger:

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 vanndrivende 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.

Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Diabetisk ketoacidose (sjelden, kan ramme inntil 1 av 1 000 personer)

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

- 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.

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.

**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)
- urinveisinfeksjoner
- 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)

- rød hud eller utslett – 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).

Ikke kjent

- alvorlig allergisk reaksjon (kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg som kan medføre puste- eller svelgevanter).

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)
- svært sjeldne: redusert vitamin B₁₂-nivå (kan medføre anemi – lavt antall røde blodceller), leverfunksjonsforstyrrelser, hepatitt (et leverproblem) og kløe.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 henviser til den siste dagen i den 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 50 mg kanagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.
 - Hver 50 mg/1000 mg tablett inneholder 50 mg kanagliflozin og 1000 mg metforminhydroklorid.
 - Hver 150 mg/850 mg tablett inneholder 150 mg kanagliflozin og 850 mg metforminhydroklorid.
 - Hver 150 mg/1000 mg tablett inneholder 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 (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 (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 (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 (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, 60 eller 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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for

innehavaren av marknadsföringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliša 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłzecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned AAAA}.

Andre informasjonskilder

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