

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur kanaglífólózínhemihýdrat, sem jafngildir 50 mg af kanaglífólózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Taflan er bleik, hylkislaga, 20 mm að lengd, með hraða losun, filmuhúðuð og merkt með „CM“ á annarri hliðinni og „358“ á hinna hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Vokanamet er ætlað fullorðnum 18 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 sem viðbót við mataræði og líkamsþjálfun til að bæta blóðsykursstjórn:

- hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni einu sér
- hjá sjúklingum sem fá hámarksskammt sem þolist af metformíni ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum þar á meðal insúlíni, þegar ekki hefur náðst viðunandi blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 fyrir fyrirbyggjandi gögn um viðbótarmeðferðir)
- hjá sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir með samsettri meðferð með kanaglífólózíni og metformíni í sitt hvorri töflunni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Meðferðarskammtar til blóðsykurslækkunar með Vokanamet eiga að vera einstaklingsbundnir og byggjast á þeirri meðferðaráætlun sem gildir hjá sjúklingi, virkni og þoli og skal nota ráðlagðan dagsskammt sem er 100 mg eða 300 mg af kanaglífólózíni og ekki stærri en ráðlagðan hámarksdagsskammt af metformíni til inntöku.

*Hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni*

Hjá sjúklingum þar sem ekki næst viðunandi stjórn með metformíni einu sér skal upphafsskammtur Vokanamet vera 50 mg af kanaglífólózíni tvisvar sinnum á sólarhring auk skammtsins af metformíni sem þegar er verið að taka eða sem næst viðeigandi meðferðarskammti. Hjá sjúklingum sem þola

Vokanamet sem inniheldur 50 mg af kanaglífólzíní og þurfa bættu blóðsykursstjórnun má auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg af kanaglífólzíní tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

#### Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhliða gjöf kanaglífólzínis og metformíns

Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhliða gjöf kanaglífólzínis og metformíns á að hefja gjöf Vokanamet með sama sólarhringsskammti af kanaglífólzíní og metformíní sem þegar er verið að taka eða sem næst viðeigandi meðferðarskammti af metformíní.

Áður en sjúklingurinn skiptir yfir í Vokanamet þarf að huga að aukningu kanaglífólzínis skammts smám saman (bætt við ákjósanlegan skammt af metformíní).

Hjá sjúklingum sem þola Vokanamet sem inniheldur 50 mg af kanaglífólzíní og þurfa bættu blóðsykursstjórnun má íhuga að auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg af kanaglífólzíní.

Gæta skal varúðar þegar Vokanamet skammtur er aukinn úr 50 mg af kanaglífólzíní í 150 mg hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára, sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða öðrum sjúklingum þar sem aukin þvagmyndun í upphafi af völdum kanaglífólzínis skapar áhættu (sjá kafla 4.4). Áður en meðferð með Vokanamet hefst er ráðlagt að leiðrétta ástand sjúklings þegar vísbendingar eru um skert blóðrúmmál (volume depletion) (sjá kafla 4.4).

Þegar Vokanamet er notað sem viðbótarmeðferð með insúlíní eða insúlín seytingarörva (t.d. súlfónýlúrealýf) þarf hugsanlega minni skammt af insúlíní eða insúlín seytingarörva til að draga úr líkum á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir ( $\geq 65$ ára)*

Gæta skal varúðar við notkun Vokanamet með hækkandi aldri þar sem metformín er skilið út að hluta um nýru og aldraðir eru líklegri til að hafa skerta nýrnastarfsemi. Nauðsynlegt er að fylgjast reglulega með nýrnastarfsemi til að koma megi í veg fyrir metformintengda mjólkursýrublóðsýringu, einkum hjá öldruðum. Hafa þarf í huga hættuna á blóðrúmmálsskerðingu sem tengist kanaglífólzíní (sjá kafla 4.3 og 4.4).

##### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Hjá sjúklingum með áætlaðan gækulsíunarhraða (eGFR) 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> til < 90 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun (CrCl) 60 ml/mín. til < 90 ml/mín. þarf ekki að aðlaga skammta.

Vokanamet á ekki nota hjá sjúklingum með í meðallagi skerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða CrCl < 60 ml/mín.) vegna virka efnisins metformíns (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Sjúklingar með skerta lifrarárstarfsemi*

Vokanamet er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með skerta lifrarárstarfsemi vegna virka efnisins metformíns (sjá kafla 4.3 og 5.2). Engin klínísk reynsla er af notkun Vokanamet hjá sjúklingum með skerta lifrarárstarfsemi.

##### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkon Vokanamet hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku

Vokanamet er ætlað til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring með mat til að draga úr aukaverkunum frá meltingarvegi í tengslum við metformín. Töflurnar á að gleypa heilar.

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann um leið og munað er eftir því nema ef nánast er komið að tímasetningu næsta skammts en þá er gleymda skammtinum sleppt og næsti skammtur tekinn á tilætluðum tíma fyrir þann skammt.

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- Sykursýkisketónblóðsýring, skert meðvitund (pre-coma) af völdum sykursýki;
- Væg og alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (sjúklingar með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða CrCl < 60 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 4.4);
- Bráðaástand sem getur breytt nýrnastarfsemi, svo sem: vessaþurrð, alvarleg sýking, lost (sjá kafla 4.4);
- Bráður eða langvinnur sjúkdómur sem getur valdið súrefnisskort, svo sem: hjarta- eða öndunarbílun, nýlegt hjartadrep, lost;
- Skert lifrarstarfsemi, bráð áfengiseitrun, áfengissýki (sjá kafla 4.2 og 4.5).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Almennt

Vokanamet hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og því er ekki ráðlagt að nota það hjá þessum sjúklingum.

#### Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring er mjög sjaldgæfur en alvarlegur (há dánartíðni ef ekki er meðhöndlað tafarlaust) efnaskiptakvilli sem getur komið fram vegna uppsöfnunar metformíns. Aðallega hefur verið tilkynnt um tilvik mjólkursýrublóðsýringar hjá sjúklingum á metformíni ef þeir eru með sykursýki og marktæka nýrnabilun. Tíðni mjólkursýrublóðsýringar má og á að lækka með því að leita jafnframt að öðrum tengdum áhættuþáttum, svo sem lélegri stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langri föstu, mikilli áfengisneyslu, skertri lifrarstarfsemi og hvers konar ástandi sem tengist súrefnisskort.

#### *Greining*

Íhuga skal hættuna á mjólkursýrublóðsýringu ef fram koma ósértæk einkenni eins og sinadráttur ásamt meltingartruflunum svo sem kviðverkjum og alvarlegt þröttleysi.

Þessu getur fylgt blóðsýringarmæði, kviðverkir, lágur líkamshiti og dá. Niðurstöður rannsókna er greining á lækkuðu sýrustigi blóðs, laktatgildi í plasma yfir 5 mmól/l og aukið anjónabil og laktat-/pýruvathlutfall. Leiki grunur á efnaskiptablóðsýringu skal hætta meðferð með lyfinu og leggja sjúklinginn inn á sjúkrahús án tafar (sjá kafla 4.9).

Læknar skulu upplýsa sjúklinga um áhættu á og einkenni mjólkursýrublóðsýringar.

#### Nýrnastarfsemi

Þar sem metformín er skilið út um nýru og uppsöfnun metformíns getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar þarf að ákvarða eGFR eða kreatínínúthreinsun áður en meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það:

- að minnsta kosti einu sinni á ári hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi
- að minnsta kosti tvisvar til fjórum sinnum á ári hjá sjúklingum með eGFR (kreatínínúthreinsun) við eðlileg neðrimörk og hjá öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi hjá öldruðum er algeng og án einkenna. Gæta skal sérstakrar varúðar við aðstæður þar sem skerðing getur orðið á nýrnastarfsemi, t.d. við upphaf háþrýstings- eða þvagræsimeðferðar og þegar meðferð hefst með bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID).

### Gjöf jodskuggaefnis

Þegar jodskuggaefni eru gefin í æð við röntgen rannsóknir getur það valdið nýrnabilun. Þetta getur valdið uppsöfnun metformíns sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu. Stöðva á gjöf Vokanamet áður en eða meðan slík rannsókn er gerð og ekki hefja að nýju fyrir en 48 klukkustundum síðar og ekki fyrir en búíð er að endurmeta nýrnastarfsemi og komast að því að hún sé eðlileg (sjá kafla 4.5).

### Skurðaðgerðir

Þar sem Vokanamet inniheldur metformín á að stöðva meðferðina 48 klukkustundum fyrir áformaða skurðaðgerð í svæfingu eða mænu- eða utanbasts deyfingu. Meðferð má ekki hefja að nýju fyrir en 48 klukkustundum síðar eða eftir að sjúklingur hefur hafið fæðuinntöku um munn og ekki fyrir en búíð er að endurmeta nýrnastarfsemi og komast að því að hún sé eðlileg.

### Notkun hjá sjúklingum sem eru í hættu á aukaverkunum sem tengjast skertu blóðrúmmáli (volume depletion)

Vegna verkunarháttar kanaglífólzíns eykst útskilnaður glúkósa með þvagi og við það eykst þvagmyndun (osmotic diuresis), sem getur dregið úr blóðrúmmáli og lækkað blóðþrýsting (sjá kafla 5.1). Aukning aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli (t.d. stöðuhád sundl, réttstöðulágþrýstingur eða lágþrýstingur) var algengari eftir 300 mg skammt og komu oftast fram fyrstu þrjú mánuðina (sjá kafla 4.8) í klínískum samanburðarrannsóknum með kanaglífólzíni.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá blóðþrýstingsfall af völdum kanaglífólzíns, t.d. sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúklingum sem eru á blóðþrýstingslækkandi meðferð og með sögu um lágþrýsting, sjúklingum sem nota þvagræsilyf eða öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára) (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Vegna blóðrúmmálsskerðingar sást yfirleitt lítilsháttar meðallækkun á eGFR fyrstu 6 vikur meðferðar með kanaglífólzíni. Hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir frekari minnkun á blóðrúmmáli eins og lýst er hér að ofan varð stundum meiri lækkun á eGFR ( $> 30\%$ ), sem gekk síðan til baka og varð sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð með kanaglífólzíni (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja á sjúklingum að greina frá einkennum blóðrúmmálsskerðingar. Ekki er mælt með notkun kanaglífólzíns hjá sjúklingum sem nota hávirkni þvagræsilyf (loop diuretics) (sjá kafla 4.5) eða sem eru með vökvaskort, t.d. vegna bráðasjúkdóms (eins og sjúkdóms í meltingarfærum).

Hjá sjúklingum sem fá Vokanamet og fá viðbótarkvilla sem geta leitt til blóðrúmmálsskerðingar (eins og sjúkdómur í meltingarfærum), er ráðlagt að fylgjast náið með blóðrúmmáli (t.d. almenn skoðun, blóðþrýstingsmælingar, rannsóknarstofupróf svo sem mat á nýrnastarfsemi) og blóðsöltum. Hugsanlega þarf að gera tímabundið hlé á meðferð með Vokanamet hjá sjúklingum ef blóðrúmmál skerðist á meðan þeir eru á meðferð með Vokanamet þar til það hefur verið leiðrétt. Ef hlé er gert á meðferð skal íhuga að mæla blóðsykur oft.

### Ketónblóðsýring vegna sykursýki

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar vegna sykursýki, m.a. lífshættulegum tilvikum, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT2 hemlum þ.á.m. kanaglífólzíni. Í þó nokkrum þessara tilfella voru einkennin ódægigerð

með aðeins miðlungs aukningu á blóðsykri, undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af kanaglífólzíní auka líkur á ketónblóðsýringu.

Hafa þarf í huga hættu á ketónblóðsýringu vegna sykursýki ef ósértæk einkenni eins og ógleði, uppköst, lysterleysi, kviðverkur, óhemjumikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvenjuleg þreyta eða syfja kemur fram. Strax og einkennin koma fram á að meta sjúklinginn með tilliti til ketónblóðsýringar, óháð blóðsykursgildum.

Ef grunur eða staðfesting er á ketónblóðsýringu á tafarlaust að hætta meðferð með Vokanamet.

Gera á hlé á meðferð hjá sjúklingum sem eru inniliggjandi vegna stórrar skurðaðgerðar eða vegna bráðra alvarlegra veikinda. Í báðum tilvikum má hefja meðferð með Vokanamet á ný þegar ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð með Vokanamet er hafin þarf að hafa í huga þætti í sögu sjúklings sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Sjúklingar sem geta verið í aukinni hættu á ketónblóðsýringu eru m.a. sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lítið magn C-peptíða eða mótefnatengd sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóm sem veldur takmarkaðri fæðuinntöku eða alvarlegri vökvapurrd, sjúklingar þar sem insúlínskammtar hafa verið minnkaðir og sjúklingar í aukinni insúlínþörf vegna bráðra veikinda, skurðaðgerðar eða áfengismisnotkunar. SGLT2 hemla á að nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er mælt með að meðferð með SGLT2 hemlum sé hafin á ný hjá sjúklingum sem hafa fengið ketónblóðsýringu við meðferð með SGLT2 hemlum nema ef annar greinilegur áhættuþáttur er þekktur og ráðin hefur verið bót á honum.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kanaglífólzínís hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota Vokanamet til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda til að ketónblóðsýring sé algeng hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 sem fá meðferð með SGLT2 hemlum.

### Aukin blóðkornaskil

Aukin blóðkornaskil (haematocrit) komu fram við meðferð með kanaglífólzíní (sjá kafla 4.8). Þess vegna skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem þegar eru með aukin blóðkornaskil.

### Aldraðir (≥ 65 ára)

Meiri hætta getur verið á blóðrúmmálsskerðingu hjá öldruðum sjúklingum, líkur eru á að þeir noti þvagræsilyf og séu með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára sem fengu meðferð með kanaglífólzíní var greint frá aukinni tíðni aukaverkana sem tengjast blóðrúmmálsskerðingu (t.d. stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur). Einnig var greint frá aukinni skerðingu á eGFR hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Sveppasýkingar í kynfærum

Í klínískum rannsóknum var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum hjá konum og húfubólgu (balanitis) eða reðurhúfu- og forhúðarbólga hjá körlum, sem er í samræmi við verkunarhátt natríum glúkósa co-transporter 2 (SGLT2) hömlunar með auknum útskilnaði glúkósa með þvagi (sjá kafla 4.8). Meiri líkur voru á sýkingum hjá kven- og karlkyns sjúklingum með sögu um sveppasýkingar í kynfærum. Húfubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga kom aðallega fram hjá óumskornum karlkyns sjúklingum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþröng og

stundum var umskurður gerður. Meirihluti sveppasykinga í kynfærum var meðhöndlaður með staðbundnu sveppalyfi, annaðhvort sem var ávísað af heilbrigðisstarfsmanni eða sjálfmeðhöndlað, meðan á áframhaldandi meðferð með Vokanamet stóð.

### Hjartabilun

Reynsla hjá NYHA (New York Heart Association) flokki III er takmörkuð og engin reynsla er úr klínískum rannsóknum með kanaglíflozín hjá NYHA flokki IV.

### Greining á þvagi

Vegna verkunarmáta kanaglíflozíns mælast sjúklingar sem taka lyfið jákvæðir fyrir glókósa í þvagi.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum fyrir Vokanamet hafa ekki verið gerðar; þó hafa slíkar rannsóknir verið gerðar á hvoru virku efni fyrir sig (kanaglíflozín og metformín). Samhliða lyfjagjöf kanaglíflozíns (300 mg einu sinni á sólarhring) og metformíns (2000 mg einu sinni á sólarhring) hafði ekki marktæk klínísk áhrif á lyfjavörfin, hvorki fyrir kanaglíflozín né metformín.

## KANAGLÍFLÓZÍN

### Lyfhrifa milliverkanir

#### *Þvagræsilyf*

Kanaglíflozín getur aukið áhrif þvagræsilyfja og getur aukið hættu á vessapurrd og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

EKKI er mælt með notkun kanaglíflozíns hjá sjúklingum sem fá hávirkni þvagræsilyf (loop-diuretics).

#### *Insúlín og insúlín seytingarörvar*

Insúlín og insúlín seytingarörvar, eins og súlfónýlúrealyf, geta valdið blóðsykursfalli. Því getur þurft minni skammta af insúlíni eða insúlín seytingarörva til að draga úr hættu á blóðsykursfalli þegar þau eru notuð samhliða Vokanamet (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Lyfjahvarfa milliverkanir

#### *Áhrif annarra lyfja á kanaglíflozín*

Umbrot kanaglíflozíns eru aðallega með glúkúrónsamtingingu fyrir tilstilli UDP glúkúrónósýl transferasa 1A9 (UGT1A9) og 2B4 (UGT2B4). Kanaglíflozín flyst fyrir tilstilli P-glykópróteins (P-gp) og próteins sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (breast cancer resistant protein (BCRP)).

Ensímvírkjar (eins og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*], rífampicín, barbitúröt, phenýtóín, karbamazepín, rítónavír, efavírenz) geta stuðlað að minni útsetningu fyrir kanaglíflozín. Þegar kanaglíflozín var gefið ásamt rífampicíni (virkjar ýmissa virkra flutnings- og lyfjaumbrotsensíma), dró um 51% úr altækri útsetningu (flatarmál undir þétniferli, AUC) fyrir kanaglíflozín og 28% úr hámarksþétni ( $C_{max}$ ). Þessi minnkaða útsetning fyrir kanaglíflozín getur dregið úr verkun.

Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem virkjar bæði UGT ensím og flutningsprótein samhliða kanaglíflozín, þarf að fylgjast með blóðsykursstjórnun til þess að meta hvort svörun við kanaglíflozín sé fullnægjandi. Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem virkjar UGT ensím samhliða kanaglíflozín, má íhuga að auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg tvisvar á sólarhring ef sjúklingar þola vel kanaglíflozín 50 mg tvisvar á sólarhring og þarfnast frekari blóðsykursstjórnunar (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Kólestyrámín getur mögulega minnkað útsetningu fyrir kanaglíflozín. Taka skal kanaglíflozín a.m.k. 1 klst. fyrir eða 4-6 klst. eftir notkun gallskýrubindiefnis til að lágmarka hugsanlega truflun á frásogi þeirra.

Rannsóknir á milliverkunum benda til að lyfjahlvörf kanaglíflozíns breytist ekki vegna metformíns, hýdróklórótíazíðs, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradíól og levónorgestról), cíklósporíns og/eða próbenecíðs.

#### Áhrif kanaglíflozíns á önnur lyf

##### *Digoxín*

Gjöf kanaglíflozíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 7 daga ásamt stökum 0,5 mg skammti af digoxíni, fylgt eftir með 0,25 mg daglega í 6 daga jók AUC um 20% og  $C_{max}$  um 36% fyrir digoxín líklega vegna hömlunar á P-gp. Sýnt hefur verið fram á að kanaglíflozín hamlar P-gp *in vitro*. Fylgjast á með sjúklingum sem fá digoxín eða aðra hjartaglykósíða (t.d. digítosín) eins og við á.

##### *Dabigatran*

Áhrif samhliða notkunar með kanaglíflozín (vægur P-gp hemill) á dabigatran etexílat (P-gp hvarfefni) hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem þéttni dabigatrans getur aukist þegar kanaglíflozín er til staðar, skal viðhafa eftirlit (fylgjast með merki um blæðingar eða blóðleysi) þegar dabigatran er gefið samhliða kanaglíflozín.

##### *Simvastatín*

Gjöf kanaglíflozíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 6 daga ásamt stökum 40 mg skammti af simvastatíni (CYP3A4 hvarfefni) jók AUC um 12% og  $C_{max}$  um 9% fyrir simvastatín og 18% aukning á AUC og 26% aukning á  $C_{max}$  fyrir simvastatínsýru. Ekki er gert ráð fyrir að aukning á útsetningu fyrir simvastatíni og simvastatínsýru skipti máli klínískt.

Ekki er hægt að útiloka hömlun á próteini sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (BCRP) af völdum kanaglíflozíns í þörmum og því getur útsetning fyrir lyfjum sem flytjast fyrir tilstilli BCRP verið aukin, t.d. ákveðin statín eins og rósúvastatín og nokkur krabbameinslyf.

Í rannsóknum á milliverkunum hafði kanaglíflozín við stöðuga þéttni engin klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahlvörf metformíns, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradíól og levónorgestról), glíbenklamíðs, paracetamóls, hýdróklórótíazíðs eða warfaríns.

#### Áhrif lyfs á rannsóknaniðurstöður

##### 1,5-AG greining

Aukning í útskilnaði glúkósa með þvagi samhliða notkun kanaglíflozíns getur ranglega sýnt lægri gildi 1,5-anhýdróglúcitól (1,5-AG) og gert mælingu 1,5-AG óáreiðanlega við mat á blóðsykursstjórnun. Því á ekki að nota 1,5-AG greiningu til að meta blóðsykursstjórnun sjúklinga sem nota Vokanamet. Fyrir frekari upplýsingar er ráðlegt að hafa samband við framleiðanda 1,5-AG greiningarprófsins.

#### **METFORMÍN**

##### Samsetning ekki ráðlögð

##### Alkóhól

Aukin hættu er á mjólkursýrublóðsýringu þegar um er að ræða bráða áfengiseitrun (einkum ef um er að ræða fastandi ástand, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi) vegna virka efnisins metformíns sem er í Vokanamet (sjá kafla 4.4). Forðast á áfengisneyslu og lyf sem innihalda alkóhól.

##### Joðskuggaefni

Þegar joðskuggaefni eru gefin í æð við geislagreiningu getur það leitt til nýrnabilunar sem veldur uppsöfnun metformíns og hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Þess vegna á að stöðva gjöf Vokanamet



áður en eða á meðan slík greining er gerð og ekki á að hefja hana að nýju fyrr en 48 klukkustundum síðar og ekki fyrr en þú er að endurmeta nýrnastarfsemi og komast að því að hún sé eðlileg (sjá kafla 4.4).

#### Katjónaflutningskerfi

Milliverkun getur átt sér stað við samtímis gjöf lyfja sem eru skilin út í nýrnapiplum með katjónaflutningskerfum (t.d. címetidín) og metformíns vegna samkeppni um nýrnapipluflutningskerfið. Í rannsókn sem gerð var á 7 heilbrigðum sjálfboðaliðum var sýnt fram á að þegar címetidín var gefið 400 mg tvisvar á sólarhring, jók það AUC fyrir metformín um 50% og hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) um 81%. Þess vegna á að íhuga náðið eftirlit með blóðsykursstjórnun, aðlögun skammta á ráðlögðu skammtabili og breytingar á sykursýkismeðferð þegar lyf sem eru skilin út í nýrnapiplum með katjónaflutningskerfinu eru gefin samhliða (sjá kafla 4.4 and 5.1).

#### Samsetningar sem kalla á varúðarreglur við notkun

Sykursterar (sem gefnir eru til inntöku og staðbundið), beta-2-örvar og þvagræsilyf hafa áhrif til hækkunar blóðsykurs. Upplýsa á sjúklinginn um þetta og auka tíðni eftirlits með blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar, þegar slík lyf eru annars vegar. Ef þurfa þykir á að aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfsins meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar henni lýkur.

Vegna hugsanlegrar minnkunar nýrnastarfsemi geta þvagræsilyf (einkum hávirkni þvagræsilyf (loop diuretics)) aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu í tengslum við metformín.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun kanaglíflozíns eins sér eða Vokanamet á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Takmarkað magn upplýsinga bendir til þess að ekki séu tengsl á milli notkunar á metformíni á meðgöngu og hættu á meðfæddri vansköpun. Dýrarannsóknir með metformíni benda ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Vokanamet á meðgöngu. Hætta á meðferð með Vokanamet þegar ljóst er að þungun hefur orðið.

#### Brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á mjólkandi dýrum varðandi virk efni Vokanamet í sameiningu. Ekki er vitað hvort kanaglíflozín og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirbyggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturefnafræði hjá dýrum sýna að kanaglíflozín/umbrotsefni skiljast út í mjólk og sýna auk þess fram á lyfjafræðileg áhrif á ungvíði á spena og ungar rottur sem útsettar eru fyrir kanaglíflozíni. (sjá kafla 5.3). Metformín skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Vokanamet á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

#### Frjósemi

Áhrif Vokanamet á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð. Dýrarannsóknir sýndu hvorki fram á áhrif kanaglíflozíns né metformíns á frjósemi (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Vokanamet hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður á sjúklingur að vera vakandi fyrir hættu á blóðsykursfalli þegar Vokanamet er notað sem

viðbótarmeðferð við insúlín eða insúlín seytingarörva og fyrir aukinni hættu á aukaverkunum sem tengjast skerðingu blóðrúmmáls, eins og stöðuháðu sundli (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

#### 4.8 Aukaverkanir

##### KANAGLÍFLÓZÍN

###### Samantekt um öryggi lyfs

Öryggi kanaglífólózíns var metið hjá 10.285 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, m.a. hjá 5.151 sjúklingum sem fengu kanaglífólózín samhliða metformíni. Auk þess var framkvæmd 18 vikna tvíblind 2. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu á 279 sjúklingum þar sem skammtur var gefinn tvisvar sinnum á sólarhring (kanaglífólózín 50 mg eða 150 mg sem viðbótarmeðferð við metformín 500 mg) og þar sem 186 sjúklingar voru meðhöndlaðir með kanaglífólózíni sem viðbótarmeðferð við metformín.

Aðalmat á öryggi og þoli fór fram í samantektargreiningu (n=2.313) á fjórum 26 vikna klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð með metformíni, metformíni og súlfónýlúrealýfi, og metformíni og píóglítazóni). Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð voru blóðsykursfall þegar insúlín eða súlfónýlúrealýf voru einnig notuð, hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum, þvagfærasýking og of mikil eða tíð þvaglát. Aukaverkanir sem urðu til þess að  $\geq 0,5\%$  allra sjúklinga sem fengu kanaglífólózín þurftu að hætta meðferð í þessum rannsóknnum voru hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum (0,7% kvenkyns sjúklinga) og húfubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga (0,5% karlkyns sjúklinga). Viðbótargreining á öryggi (m.a. langtímaupplýsingar) úr niðurstöðum allrar kanaglífólózín áætlunarinnar (rannsóknir með lyfleysu og með virkum samanburði) var gerð til þess að meta aukaverkanir sem greint var frá til þess að skilgreina aukaverkanirnar (sjá töflu 1) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

###### Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanirnar í töflu 1 byggjast á sameinaðri greiningu úr fjórum 26 vikna samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (n=2.313) sem lýst er hér fyrir ofan. Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar við notkun kanaglífólózíns um allan heim eftir markaðssetningu eru einnig taldar upp í töflunni. Aukaverkanirnar hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærum. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 1: Tafla með lista yfir aukaverkanir (MedDRA) úr samanburðarrannsóknnum með lyfleysu<sup>a</sup> og við notkun eftir markaðssetningu**

Líffæri Tíðni	Aukaverkun
<b><i>Efnaskipti og næring</i></b>	
Mjög algengar	Blóðsykursfall þegar insúlín eða súlfónýlúrealýf eru einnig notuð
Sjaldgæfar	Vessaþurrð*
Mjög sjaldgæfar	Ketónblóðsýring vegna sykursýki**
<b><i>Taugakerfi</i></b>	
Sjaldgæfar	Stöðuháð sundl*, yfirlíð*
<b><i>Æðar</i></b>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur*, réttstöðulágþrýstingur*

<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Hægðatregða, þorsti <sup>b</sup> , ógleði
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Útbrot <sup>c</sup> , ofsakláði
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisbjúgur <sup>d</sup>
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Sjaldgæfar	Beinbrot <sup>e</sup>
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Algengar	Of mikil eða tíð þvaglát <sup>f</sup> , þvagfærasýking (tilkynnt hefur verið um nýra- og skjóðubólgu og þvagsýklasótt eftir markaðssetningu)
Sjaldgæfar	Nýrnabilun (aðallega í sambandi við skert blóðrúmmál)
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Mjög algengar	Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum <sup>**g</sup>
Algengar	Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga <sup>**h</sup>
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Blóðfituröskun (dyslipidemia) <sup>i</sup> , aukin blóðkornaskil (hematocrit) <sup>**j</sup>
Sjaldgæfar	Aukið kreatínín í blóði <sup>**k</sup> , aukið þvagefni í blóði <sup>**l</sup> , aukið kalíum í blóði <sup>**m</sup> , aukið fosfat í blóði <sup>n</sup>

\* Tengjast blóðrúmmálsskerðing, sjá kafla 4.4.

\*\* Sjá kafla 4.4.

<sup>a</sup> Upplýsingar um öryggi úr nokkrum lykilrannsóknum (m.a. rannsóknir á sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi; eldri sjúklingum [ $\geq 55$  ára til  $\leq 80$  ára], sjúklingum í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum) voru yfirleitt í samræmi við aukaverkanirnar í töflunni.

<sup>b</sup> Þorsti felur í sér þorsta, munnþurrk og ofurþorsta.

<sup>c</sup> Útbrot fela í sér roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, nabbaútbrot, kláðaútbrot, graftarbólúútbrot og blöðruútbrot.

<sup>d</sup> Byggt á reynslu af notkun kanaglíflozín eftir markaðssetningu.

<sup>e</sup> Tilkynnt var um beinbrot, 0,7% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 0,6% fyrir kanaglíflozín 300 mg, samanborið við 0,3% fyrir lyfleysu. Fyrir frekari upplýsingar sjá kafla um beinbrot hér fyrir neðan.

<sup>f</sup> Ofsamiga eða aukin þvaglátatíðni felur í sér ofsamigu, aukna þvaglátatíðni, skyndilega þvaglátapörf, næturþvaglát og aukið þvagmagn.

<sup>g</sup> Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum tekur til, sveppasýkingu í leggöngum og sköpum, skapa- og leggangaþólgu, sýkingu í leggöngum, skapabólgu og sveppasýkingu í kynfærum.

<sup>h</sup> Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga tekur til húfubólgu, reðurhúfu- og forhúðarbólgu, hvítsveppahúfubólgu og sveppasýkingu í kynfærum.

<sup>i</sup> Meðalprósentaaukning frá upphafsgildum fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg á móti lyfleysu voru heildarkólesteról 3,4% og 5,2% á móti 0,9%; HDL-kólesteról 9,4% og 10,3% á móti 4,0%; LDL-kólesteról 5,7% og 9,3% á móti 1,3%; non-HDL-kólesteról 2,2% og 4,4% á móti 0,7%; þríglyseríð 2,4% og 0,0% á móti 7,6%.

<sup>j</sup> Meðalbreytingar frá upphafsgildum á blóðkornaskilum voru 2,4% og 2,5% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,0% fyrir lyfleysu.

<sup>k</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kreatíníni voru 2,8% og 4,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.

<sup>l</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á þvagefni í blóði voru 17,1% og 18,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 2,7% fyrir lyfleysu.

<sup>m</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kalíum í blóði voru 0,5% og 1,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,6% fyrir lyfleysu.

<sup>n</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á fosfati í sermi voru 3,6% og 5,1% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### Aukaverkanir sem tengjast skertu blóðrúmmáli

Í sameinaðri greiningu á fjórum 26 vikna samanburðar rannsóknum með lyfleysu var tíðni allra aukaverkana sem tengdust skertu blóðrúmmáli (t.d. stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur, vessaþurrð og yfirlið) 1,2% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 1,3% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 1,1% fyrir lyfleysu. Tíðnin fyrir kanaglíflozín í tveimur samanburðarrannsóknum með virku lyfi var svipuð og hjá samanburðarlyfjunum.

Í sérstakri rannsókn á hjarta og æðum voru sjúklingarnir yfirleitt eldri og tíðni kvilla tengdum sykursýki hærri, tíðni aukaverkana sem tengdust skertu blóðrúmmáli var 2,8% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 4,6% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 1,9% fyrir lyfleysu.

Til þess að meta áhættuþætti þessara aukaverkana var gerð stærri sameinuð greining (N=9.439) með sjúklingum úr átta 3. stigs samanburðarrannsóknum m.a. með báðum styrkleikum kanaglíflozíns. Í þessari sameinuðu greiningu var yfirleitt hærri tíðni þessara aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu hávirkni þvagræsilyf, sjúklingum með upphafsgildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> og sjúklingum ≥ 75 ára. Hjá sjúklingum á hávirkni þvagræsilyfjum var tíðnin 3,2% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 8,8% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 4,7% hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum með grunnlínugildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun (CrCl) 30 til < 60 ml/mín. var tíðnin 4,8% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 8,1% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 2,6% hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára var tíðnin 4,9% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 8,7% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 2,6% hjá viðmiðunarhópnum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Í sérstöku hjarta- og æðarannsókninni og stóru sameinuðu greiningunni, var ekki aukinn fjöldi sem þurfti að hætta meðferð með kanaglíflozíni vegna aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli og alvarlegum aukaverkunum tengdum blóðrúmmálsskerðingu.

### Blóðsykursfall í viðbótarmeðferð með insúlíni eða insúlín seytingarörvum

Tíðni blóðsykursfalls var lítil (u.þ.b. 4%) hjá meðferðarhópnum, þar á meðal lyfleysuhópnum, í einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með metformíni. Þegar kanaglíflozíni var bætt við insúlínmeðferð kom blóðsykursfall fram hjá 49,3% sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 48,2% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring, og 36,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu og verulegt blóðsykursfall kom fram hjá 1,8% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 2,7% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 2,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þegar kanaglíflozíni var bætt við meðferð með súlfónýlúrealyfi kom blóðsykursfall fram hjá 4,1% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 12,5% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring, og 5,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.2 og 4.5).

### Sveppasýking í kynfærum

Greint var frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum (m.a. leggangabólgu og sveppasýkingu í leggöngum og sköpum) hjá 10,4% og 11,4% kvenkyns sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring, samanborið við 3,2% kvenkyns sjúklinga sem fengu lyfleysu. Oftast var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum fyrstu fjóra mánuði kanaglíflozín meðferðar. Hjá kvenkyns sjúklingum sem fengu kanaglíflozín fengu 2,3% fleiri en eina sýkingu. Alls hættu 0,7% allra kvenkyns sjúklinga meðferð með kanaglíflozíni vegna hvítsveppasýkingar í leggöngum og sköpum (sjá kafla 4.4).

Greint var frá hvítsveppahúfubólgu eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu hjá 4,2% karlkyns sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 3,7% þeirra sem fengu kanaglíflozín 300 mg

einu sinni á sólarhring, samanborið við 0,6% karlkyns sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá karlkyns sjúklingum sem fengu kanaglífólzín fengu 0,9% fleiri en eina sýkingu. Alls hættu 0,5% karlkyns sjúklinga meðferð með kanaglífólzín vegna hvítsveppahúfubólgu eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþröng og stundum var umskorið í kjölfarið (sjá kafla 4.4).

#### Þvagfærasýkingar

Algengara var að greint væri frá þvagfærasýkingu eftir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhring (5,9% á móti 4,3%) samanborið við 4,0% fyrir lyfleysu. Flestar sýkingarnar voru vægar eða í meðallagi og ekki var aukin tíðni á alvarlegum aukaverkunum. Sjúklingar svöruðu hefðbundinni meðferð meðan þeir héldu áfram á kanaglífólzín meðferð.

#### Beinbrot

Í rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum, þar sem þátttakendur voru 4.327 sjúklingar með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómi, var algengi beinbrota 1,6, 1,6 og 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar fyrir kanaglífólzín 100 mg, kanaglífólzín 300 mg og lyfleysu, talið í sömu röð, þar sem munur varðandi brot kom fyrst fram á fyrstu 26 vikum meðferðar. Í öðrum rannsóknum á sykursýki tegund 2 með kanaglífólzín, þar sem u.þ.b. 5.800 almennir sjúklingar með sykursýki tóku þátt kom ekki fram neinn munur á hættu á brotum samanborið við viðmiðunarhóp. Kanaglífólzín hafði ekki skaðleg áhrif á beinþéttni eftir meðferð í 104 vikur.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir (≥ 65 ára)

Í samantektargreiningu á átta samanburðarrannsóknum með lyfleysu og með virkum lyfjum var öryggi hjá öldruðum sjúklingum yfirleitt í samræmi við öryggi hjá yngri sjúklingum. Hærrí tíðni aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli (eins og stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur) kom fram hjá sjúklingum ≥ 75 ára, með tíðninni 4,9% fyrir kanaglífólzín 100 mg einu sinni á sólarhring, 8,7%, fyrir kanaglífólzín 300 mg einu sinni á sólarhring og 2,6% fyrir viðmiðunarhóp. Greint var frá lækkun eGFR (-3,6% og -5,2%) með kanaglífólzín 100 mg og kanaglífólzín 300 mg samanborið við viðmiðunarhóp (-3,0%) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Metformín

Í töflu 2 koma fram aukaverkanir flokkaðar eftir líffærum og tíðni sem skráðar voru hjá sjúklingum sem fengu metformín sem einlyfjameðferð og sem komu ekki fram hjá sjúklingum sem fengu kanaglífólzín. Tíðniflokkar byggjast á upplýsingum úr samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir metformín.

**Tafla 2: Tíðni aukaverkana af metformíni samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu**

Líffæri Tíðni	Aukaverkun
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Mjólkursýrublóðsýring, B <sub>12</sub> vítamínskortur
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Truflun á bragðskyni
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	Einkenni frá meltingarfærum <sup>b</sup>
<b>Húð og undirhúð</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Hörundsroði, kláði, ofsakláði
<b>Lifur og gall</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Óeðlileg gildi úr lifrarprófum, lifrabólga

<sup>a</sup> Langtíma meðferð með metformíni hefur tengst minna frásogi B<sub>12</sub> vítamíns sem getur örsjaldan valdið klínískt marktækum B<sub>12</sub> vítamínskorti (t.d. risakímfrumblóðleysi (megaloblastic anaemia)).

<sup>b</sup> Einkenni frá meltingarfærum svo sem ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkur og lystarleysi koma oftast fyrir í upphafi meðferðar og ganga yfirleitt til baka af sjálfu sér.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

### Kanaglíflozín

Stakir skammtar allt að 1.600 mg af kanaglíflozín hjá heilbrigðum einstaklingum og kanaglíflozín 300 mg tvisvar á sólarhring í 12 vikur hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 þöldust yfirleitt vel.

### Metformín

Blóðsykursfall hefur ekki komið fram með skammti af metformínhýdróklóríði allt að 85 g þrátt fyrir að mjólkursýrublóðsýring hafi komið fyrir við slíkar aðstæður. Mjög mikil ofskömmun metformíns eða samhliða hætta getur valdið mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring kallar á tafarlausa læknaaðstoð og sjúkrahúsinnlögn. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metformín er blóðskilun.

### Meðferð

Ef til ofskömmunar Vokanamet kemur er stuðningsmeðferð skynsamleg t.d. að fjarlægja lyf sem hefur ekki frásogast úr meltingarvegi, fylgjast með klínísku ástandi og grípa til aðgerða ef klínískt ástand sjúklings krefst. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metformín er blóðskilun. Overulega var unnt að fjarlægja kanaglíflozín með 4 klst. blóðskilun. Ekki er gert ráð fyrir að hægt sé að fjarlægja kanaglíflozín með kviðskilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, í blöndum. ATC-flokkur: A10BD16.

### Verkunarháttur

Vokanamet er blanda tveggja blóðsykurslækkandi lyfja með mismunandi- og samlegðaráhrif til að bæta blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: Kanaglíflozín sem er hemill á natríum glúkósa co-transporter 2 (SGLT2) flutningspróteinið og metformínhýdróklóríð sem tilheyrir flokki bígúaníða.

### **KANAGLÍFLOZÍN**

SGLT2-flutningspróteinið, sem er tjáð í nærpíplum, er ábyrgt fyrir meginhluta endurfrásogs á glúkósa sem hefur útskilist í nýrnarpíplum. Sýnt hefur verið fram á aukið endurfrásog glúkósa frá nýrum hjá sjúklingum með sykursýki, sem getur stuðlað að viðvarandi aukinni glúkósaþéttni í blóði. Kanaglíflozín er virkur SGLT2-hemill til inntöku. Með því að hamla SGLT2 dregur kanaglíflozín úr endurfrásogi glúkósa og lækkar nýrnaþröskuld fyrir glúkósa (RT<sub>G</sub>) og eykur þar með útskilnað glúkósa með því sem dregur úr aukinni glúkósaþéttni í plasma með þessum insúlínóháða verkunarhætti hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Þessi aukning á útskilnaði glúkósa í þvagi vegna SGLT2-hömlunar leiðir einnig til osmótískrar þvagræsingar sem getur lækkað slagbilsþrýsting.

Aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi leiðir til kaloríutaps og þar með lægri líkamsþyngdar eins og hefur komið fram í rannsóknum á sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Sú verkun kanaglífólzíns að auka útskilnað glúkósa í þvag dregur úr glúkósaþéttni í plasma og er insúlínóháð. Í klínískum rannsóknum á kanaglífólzín batnaði starfsemi betafrumna samkvæmt mati á samvægislíkani (homeostasis model assessment; HOMA) fyrir betafrumur og insúlínseyting betafrumna óx, sem svörun eftir blandaða máltíð.

Í 3. stigs rannsókn lækkaði glúkósi meira eftir máltíð þegar 300 mg af kanaglífólzín var gefið einu sinni á sólarhring fyrir máltíð en þegar 100 mg skammtur var gefinn einu sinni á sólarhring. Þessi áhrif 300 mg skammts af kanaglífólzín geta að hluta til verið vegna staðbundinnar hömlunar SGLT1 í þörmum (mikilvægt í flutningi glúkósa í þörmum) sem tengist tímabundinni hárrí þéttni kanaglífólzíns í þörmum áður en lyfið frásogast (kanaglífólzín er vægur hemill á SGLT1 flutningspróteinið). Rannsóknir hafa ekki sýnt fram á vanfrásog glúkósa með kanaglífólzín.

## METFORMÍN

Metformín er bígúaníð með blóðsykurslækkandi áhrif, lækkar bæði grunn og eftirmáltíðar glúkósa í plasma. Það örvar ekki insúlínseytingu og veldur því ekki blóðsykurslækkun.

Verkunarháttur metformíns getur verið þrenns konar:

- með lækkun á glúkósaframleiðslu í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógensundrun
- í vöðva, með því að auka insúlínnaemi og bæta þannig útlæga glúkósa upptöku og nýtingu
- og með því að tefja frásog glúkósa frá þörmum

Metformín örvar glýkógenmyndun í frumum með áhrifum á glýkógensyntasa. Metformín eykur flutningsgetu sértækra glúkósaflutningspróteina í himnum, GLUT-1 og GLUT-4.

Í mönnum hefur metformín góð áhrif á fituefnaskipti, óháð áhrifum þess á blóðsykurshækkun. Sýnt hefur verið fram á þetta við lækningalega skammta í löngum eða frekar löngum klínískum samanburðarrannsóknum: metformín lækkar heildarkólesteról, LDL-C og magn þríglýseríða.

## Lyfhrif kanaglífólzíns

Eftir stakan skammt og endurtekna skammta kanaglífólzíns til inntöku hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 kom skammtaháð lækkun á  $RT_G$  og aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi í ljós. Með upphafsgildi  $RT_G$  u.þ.b. 13 mmól/l kom hámarksbæling í ljós á 24 klst. meðalgildi  $RT_G$  eftir 300 mg sólarhringsskammt í u.þ.b. 4 mmól/l til 5 mmól/l hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í 1. stigs rannsóknum, sem bendir til lítillar hættu á meðferðartengdu blóðsykursfalli. Lækkun  $RT_G$  leiddi til aukins útskilnaðar glúkósa í þvagi hjá sjúklingum með sykursýki 2 sem fengu annaðhvort 100 mg eða 300 mg á sólarhring af kanaglífólzín á bilinu 77 g/sólarhring til 119 g/sólarhring í 1. stigs rannsóknunum, útskilnaður glúkósa í þvagi sem kom fram þýðir tap sem nemur 308 kkal/sólarhring til 476 kkal/sólarhring.  $RT_G$  lækkunin og aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi hélt áfram á 26 vikna skammtatímabili hjá sjúklingar með sykursýki af tegund 2. Miðlungsaukning (yfirleitt < 400 ml til 500 ml) á sólarhringsmagni þvags kom fram sem dró úr á nokkrum meðferðardögum. Útskilnaður þvagsýru með þvagi jókst tímabundið með kanaglífólzín (jókst um 19% frá upphafsgildi á degi 1 og minnkaði síðan í 6% á degi 2 og 1% á degi 13). Þessu fylgdi u.þ.b. 20% viðvarandi lækkun á þéttni þvagsýru í sermi.

## Verkun og öryggi

Samhliða gjöf kanaglífólzíns og metformíns hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki höfðu náð nægilegri stjórn með metformíni annaðhvort einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum.

Ekki hafa verið gerðar neinar klínískar rannsóknir á verkun Vokanamet, samt sem áður var jafngildi Vokanamet metið miðað við samhliðagjöf kanaglíflozín og metformíns gefið heilbrigðum einstaklingum hvort í sinni töflunni.

## KANAGLÍFLÓZÍN

Alls tóku 10.285 sjúklingar með sykursýki tegund 2 þátt í níu tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum á verkun og öryggi til þess að meta áhrif kanaglíflozín á blóðsykursstjórnun, þar á meðal voru 5.151 sjúklingar sem fengu samhliðameðferð með kanaglíflozín og metformíni. Sjúklingar sem fengu kanaglíflozín dreifðust milli kynþátta með eftirfarandi hætti: 72% þátttakendanna voru hvítir, 16% asískir, 4% svartir og 8% tilheyrðu öðrum kynþætti. 16% sjúklinga voru af rómönskum uppruna. U.þ.b. 58% sjúklinganna voru karlar. Meðalaldur sjúklinga var 59,6 ár (á bilinu 21 árs til 96 ára), 3.082 sjúklinganna voru  $\geq 65$  ára og 510 sjúklinganna  $\geq 75$  ára. 58% sjúklinganna voru með líkamsþyngdarstuðul (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

### Samanburðarrannsóknir með lyfleysu

Kanaglíflozín var rannsakað sem tvílyfjameðferð með metformíni, tvílyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi, þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi, þrílyfjameðferð með metformíni og píóglítazóni, sem viðbótarmeðferð með insúlíni og sem einlyfjameðferð (tafla 3). Almennt séð var árangur af meðferð með kanaglíflozín klínískt og tölfræðilega marktækur ( $p < 0,001$ ) miðað við lyfleysu með tilliti til blóðsykursstjórnunar, m.a. sykurbundinn blóðrauði (HbA<sub>1c</sub>), hlutfalls sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ , breytingar frá fastandi upphafsgildi glúkósa í plasma og 2 klst. eftir máltíð. Einnig varð lækun á líkamsþyngd og lækun á slagbilsþrýstingi miðað við lyfleysu.

**Tafla 3: Niðurstöður úr klínískum samanburðar rannsóknum með lyfleysu<sup>a</sup>**

Tvílyfjameðferð með metformíni (26 vikur)			
	Kanaglíflozín + metformín		Lyfleysa + metformín (n=183)
	100 mg (n=368)	300 mg (n=367)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,94	7,95	7,96
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,79	-0,94	-0,17
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) sem ná HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	88,7	85,4	86,7
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-3,7	-4,2	-1,2
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
Þriggjalyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (26 vikur)			
	Kanaglíflozín + metformín og sulfónýlúrealyf		Lyfleysa + metformín og sulfónýlúrealyf (n=156)
	100 mg (n=157)	300 mg (n=156)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,13	8,13	8,12
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,85	-1,06	-0,13
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>



<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	93,5	93,5	90,8
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,1	-2,6	-0,7
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Viðbótarmeðferð með insúlíni<sup>d</sup> (18 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + insúlín</b>		<b>Lyfleysa + insúlín (n=565)</b>
	<b>100 mg (n=566)</b>	<b>300 mg (n=587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,33	8,27	8,20
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,63	-0,72	0,01
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	96,9	96,7	97,7
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-1,8	-2,3	0,1
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (97,5% CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

<sup>b</sup> p<0,001 samanborið við lyfleysu.

<sup>c</sup> Á ekki við.

<sup>d</sup> Kanaglíflozín sem viðbótarmeðferð við insúlín (með eða án annarra blóðsykurslækkandi lyfja).

Auk rannsóknanna sem kynntar eru hér að ofan voru niðurstöður varðandi áhrif á blóðsykur, sem fram kom í 18 vikna undirrannsókn á tvílyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi og 26 vikna þrílyfjameðferð með metformíni og píóglítazóni, yfirleitt sambærilegar við niðurstöður annarra rannsókna.

Sérstök rannsókn með samhliðagjöf kanaglíflozíns 50 mg og 150 mg skammta tvisvar sinnum á sólarhring sem tvíþætt meðferð með metformíni sýndi bæði klíniska og tölfræðilega marktækar niðurstöður samanborið við lyfleysu m.t.t. blóðsykurstjórnunar, þ.m.t. HbA<sub>1c</sub>, hundraðshlutfall sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub> < 7%, breytingu frá grunnlínu fastandi plasma glúkósa (FPG) og lækkun líkamsþunga eins og fram kemur í töflu 4.

**Tafla 4: Niðurstöður verkunar frá klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á kanaglíflozíni, gefið tvisvar sinnum á sólarhring<sup>a</sup>**

	<b>Kanaglíflozín</b>		<b>Lyfleysa (n=93)</b>
	<b>50 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n=93)</b>	<b>150 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n=93)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,63	7,53	7,66
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,45	-0,61	-0,01
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,44 <sup>b</sup> (-0,637; -0,251)	-0,60 <sup>b</sup> (-0,792; -0,407)	N/A <sup>c</sup>

<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	90,59	90,44	90,37
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,8	-3,2	-0,6
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-3,1; -1,3)	-2,6 <sup>b</sup> (-3,5; -1,7)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Þýðið sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við síðustu mælingu í rannsókn.

<sup>b</sup> p<0,001 samanborið við lyfleysu.

<sup>c</sup> Á ekki við.

<sup>d</sup> p=0,013 samanborið við lyfleysu.

#### Rannsóknir með samanburði við virkt lyf

Kanaglíflozín var borið saman við glímepíríð sem tvílyfjameðferð með metformíni og borið saman við sítaglíptín sem þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (tafla 5). Með kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring í tvílyfjameðferð með metformíni varð sambærileg lækkun á HbA<sub>1c</sub> frá grunnlínugildi og eftir 300 mg varð enn meiri lækkun (p<0,05) á HbA<sub>1c</sub> samanborið við glímepíríð og þannig var sýnt fram á að verkunin er ekki lakari (non-inferiority). Færri sjúklingar sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring (5,6%) og kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring (4,9%) urðu a.m.k. einu sinni fyrir blóðsykursfalli á 52 vikna meðferðartímabili samanborið við hópinn sem fékk glímepíríð (34,2%). Í rannsókn, þar sem samanburður var gerður á kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og sítaglíptíni 100 mg í þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi, var sýnt fram á að verkun kanaglíflozín var ekki lakari (p<0,05) og betra (p<0,05) varðandi lækkun á HbA<sub>1c</sub> miðað við sítaglíptín. Tíðni blóðsykursfalls með kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring var 40,7% og með sítaglíptíni 100 mg 43,2%. Einnig kom fram marktæk lækkun líkamsþyngdar og lækkun slagbilþrýstings samanborið við glímepíríð og sítaglíptín.

**Tafla 5: Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með virkum samanburði<sup>a</sup>**

<b>Samanburður við glímepíríð sem tvílyfjameðferð með metformíni (52 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + metformín</b>		<b>Glímepíríð (aðlagður) + metformín (n=482)</b>
	<b>100 mg (n=483)</b>	<b>300 mg (n=485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,78	7,79	7,83
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,82	-0,93	-0,81
Mismunur miðað við glímepíríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	86,8	86,6	86,6
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-4,2	-4,7	1,0
Mismunur miðað við glímepíríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>

<b>Samanburður við sítagliptín sem þrílyfjameðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi (52 vikur)</b>		
	<b>Kanaglíflozín 300 mg + metformín og súlfónýlúrealyf (n=377)</b>	<b>Sítagliptín 100 mg + metformín og súlfónýlúrealyf (n=378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,12	8,13
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-1,03	-0,66
Mismunur miðað við sítagliptín (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6	35,3
<b>Líkamsþyngd</b>		
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	87,6	89,6
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,5	0,3
Mismunur miðað við sítagliptín (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

<sup>b</sup> p<0,05.

<sup>c</sup> Á ekki við.

<sup>d</sup> p<0,001.

#### Sérstakir sjúklingahópar

Í tveimur rannsóknum sem gerðar voru á sérstökum sjúklingahópum (eldri sjúklingar og sjúklingar í mikilli áhættu varðandi hjarta- og æðasjúkdóma) var kanaglíflozín bætt við hjá sjúklingum sem voru á stöðugri sykursýkismeðferð (mataræði, einlyfjameðferð eða samsett meðferð).

#### Aldraðir sjúklingar

Alls 714 sjúklingar ≥ 55 ára til ≤ 80 ára (227 sjúklingar 65 ára til < 75 ára og 46 sjúklingar 75 ára til ≤ 80 ára) með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun á sykursýkismeðferð (blóðsykurslækkandi lyf og/eða á sérstöku mataræði ásamt æfingum) tóku þátt í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 26 vikur. Tölfræðilega marktækar (p<0,001) breytingar frá grunnlínugildi HbA<sub>1c</sub> miðað við lyfleysu -0,57% komu fram fyrir 100 mg einu sinni á sólarhring og -0,70% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 4.8).

#### Fastandi glúkósi í plasma

Í fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu með kanaglíflozín sem einlyfjameðferð eða viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, varð meðalbreyting frá grunnlínugildi fastandi glúkósa -1,2 mmól/l til -1,9 mmól/l fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og -1,9 mmól/l til -2,4 mmól/l fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring miðað við lyfleysu. Þessar lækkanir voru viðvarandi meðferðartímabilið og nálægt hámarki fyrsta meðferðardaginn.

#### Glúkósagildi eftir máltíð

Þegar notuð var blönduð máltíð sem álag, dró úr glúkósa eftir máltíð miðað við grunnlínugildi samanborið við lyfleysu eða um -1,5 mmól/l til -2,7 mmól/l fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og -2,1 mmól/l til -3,5 mmól/l fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring þegar kanaglíflozín var gefið sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, vegna lækkunar á þéttni glúkósa fyrir máltíð og vegna minnkaðs glúkósa eftir máltíð.

### Líkamsþyngd

Kanaglíflozín 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhringsem tví- eða þriggjalýfja viðbótarmeðferð með metformíni olli tölfraðilega marktækri lækun á líkamsþyngd á 26 vikum miðað við lyfleysu. Í tveimur 52 vikna rannsóknum með samanburði við virk lyf, þar sem gerður var samanburður á kanaglíflozíninu við glimepiríði og sítagliptíni, varð viðvarandi og tölfraðilega marktæk meðaltalslækun á líkamsþyngd fyrir kanaglíflozín sem viðbótarmeðferð við metformín -4,2% fyrir kanaglíflozín 100 mg og -4,7% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við samsetninguna gímepíríð og metformín (1,0%) og -2,5% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring í samsettri meðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi samanborið við sítagliptín í samsettri meðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi (0,3%).

Hjá undirhópi sjúklinga (n=208) úr samanburðarránsókninni með virku lyfi á tvílyfjameðferð með metformíni, sem fóru í beinþéttimælingu (DXA) og tölvusneiðmynd af kvið (CT) til þess að meta líkamssamsetningu, kom fram að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdarmissis með kanaglíflozíninu var vegna taps á fitumassa þar sem tap innyflafitu og húðkviðfitu var svipað. Í klínískri rannsókn á eldri sjúklingum tóku 211 sjúklingar þátt í undirránsókn á líkamssamsetningu með DXA líkamssamsetningargreiningu. Í ljós kom að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdartaps sem tengdist kanaglíflozíninu voru vegna fitutaps miðað við lyfleysu. Engar þýðingarmiklar breytingar á beinþéttni voru í frauðbeini og skelbeini.

### Öryggi varðandi hjarta og æða

Fyrirfram ákveðin bráðabrigðasafngreining á meiriháttar hjarta- og æðasjúkdómum var gerð í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum með 9.632 sjúklingum með sykursýki tegund 2, þar á meðal 4.327 sjúklingum (44,9%) með hjarta- og æðasjúkdóm eða í mikilli hættu á hjarta og æðasjúkdómum og sem eru þátttakendur í yfirstandandi hjarta- og æðarannsókn. Áhættuhlutfall fyrir samsettan aðalendapunkt (dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, heilaslag sem leiddi ekki til dauða, hjartadrep sem leiddi ekki til dauða og hvíkul hjartaöng sem krafðist sjúkrahússinnlagnar) fyrir kanaglíflozín (báðir styrkleikar sameinaðir) á móti samanburði við virk lyf og lyfleysu var 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); því voru engar vísbendingar um aukna hættu á hjarta og æðar með kanaglíflozíninu miðað við samanburð. Áhættuhlutfall var svipað fyrir 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhring.

### Blóðþrýstingur

Greining á fjórum 26 vikna samanburðarránsóknum með lyfleysu (n=2.313) sýndi meðaltalslækun í slagbilsþrýstingi fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring -3,9 mmHg og fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring -5,3 mmHg, samanborið við lyfleysu (-0,1 mmHg) og minni áhrif á þanbilsþrýsting þar sem meðaltalsbreyting fyrir canagliflozin 100 mg einu sinni á sólarhring var -2,1 mmHg og fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring var -2,5 mmHg, samanborið við lyfleysu (-0,3 mmHg). Ekki var greinanleg breyting á hjartsláttartíðni.

### Sjúklingar með grunnlínugildi $HbA_{1c} > 10\%$ til $\leq 12\%$

Í undirránsókn á sjúklingum með upphafsgildi  $HbA_{1c} > 10\%$  til  $\leq 12\%$ , með kanaglíflozín sem einlyfjameðferð, lækkaði  $HbA_{1c}$  miðað við grunnlínugildi (ekki aðlagð að lyfleysu) um -2,13% fyrir kanaglíflozín 100 mg og -2,56% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring.

## METFORMÍN

Í framvirkri, slembiraðaðri rannsókn (UKPDS) hefur verið sýnt fram á langtímaávinning af gaumgæfilegri blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Við greiningu á niðurstöðum fyrir of þunga sjúklinga sem fengu metformín eftir að mataræði eitt sér hafði brugðist kom eftirfarandi í ljós:

- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum fylgikvillum hjá metformínhópi (29,8 tilvik/1.000 sjúklingaár) miðað við mataræði eitt sér (43,3 tilvik/1.000 sjúklingaár),  $p=0,0023$  og miðað við hópana á einlyfjameðferð með súlfónýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu (40,1 tilvik/1.000 sjúklingaár),  $p=0,0034$

- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum dauðsföllum: metformín 7.5 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 12,7 tilvik/1.000 sjúklingaár,  $p=0.017$
- marktækt minni heildarhætta á dauðsföllum í heild: metformín 13,5 tilvik/1.000 sjúklingaár miðað við mataræði eitt sér 20,6 tilvik/1.000 sjúklingaár, ( $p=0.011$ ) og miðað við hópana á einlyfjameðferð með súlfónýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu 18,9 tilvik/1.000 sjúklingaár ( $p=0.021$ )
- marktækt minni heildarhætta á hjartadrepum: metformín 11 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 18 tilvik/1.000 sjúklingaár, ( $p=0.01$ ).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Vokanamet hjá öllum undirhópum barna við sykursýki tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### VOKANAMET

Jafngildisrannsókn sem gerð var á heilbrigðum einstaklingum sýndi að samsettu töflunar af Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg og 150 mg/1.000 mg eru jafngildar og samhliða gjöf af sambærilegum skömmtum af kanaglíflozín og metformíni í hvort í sinni töflunni.

Gjöf Vokanamet 150 mg/1.000 mg með mat sýndi enga breytingu í heildarútsetningu á kanaglíflozín. Engin breyting var á AUC fyrir metformín; samt sem áður minnkaði meðaltals hámarksþéttni metformíns í plasma um 16% þegar gefið með mat. Seinkun á hámarksþéttni í plasma kom fram hjá báðum efnunum (2 klst. fyrir kanaglíflozín og 1 klst. fyrir metformín) þegar gefið eftir máltíð. Þessar breytingar eru ekki taldar klínískt mikilvægar. Þar sem mælt er með því að taka metformín með mat til að draga úr tíðni aukaverkana á meltingarfæri þá er ráðlagt að taka Vokanamet með mat til að draga úr óþægindum í meltingarfærum sem tengjast metformíni.

### KANAGLÍFLÓZÍN

Lyfjahvörf kanaglíflozíns eru í meginatriðum svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki tegund 2. Eftir inntöku á stökum 100 mg og 300 mg skammti hjá heilbrigðum einstaklingum frásogast kanaglíflozín hratt og hámarksplasmaþéttni (miðgildi  $t_{max}$ ) var náð 1 klst. til 2 klst. eftir gefinn skammt.  $C_{max}$  og AUC fyrir kanaglíflozín í plasma jókst í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 50 mg til 300 mg. Lokahelmingunartími ( $t_{1/2}$ ) (sem meðalgildi  $\pm$  staðalfrávik) var  $10,6 \pm 2,13$  klst. fyrir 100 mg og  $13,1 \pm 3,28$  klst. fyrir 300 mg. Jafnvægi var náð eftir 4 daga til 5 daga með skömmtuninni kanaglíflozín 100 mg til 300 mg einu sinni á sólarhring. Lyfjahvörf kanaglíflozíns eru ekki háð tíma og það safnast fyrir í plasma í allt að 36% eftir endurtekna 100 mg og 300 mg skammta.

### Frásög

Meðalgildi heildaraðgengis eftir inntöku kanaglíflozíns er u.þ.b. 65%. Fiturík fæða samhliða gjöf kanaglíflozíns hafði engin áhrif á lyfjahvörf kanaglíflozíns, því má taka kanaglíflozín með mat eða án (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Meðalgildi dreifingarrúmmáls ( $V_d$ ) kanaglíflozíns við jafnvægi var 119 lítrar eftir staka innrennslisgjöf í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum, sem bendir til mikillar dreifingar í vefi. Kanaglíflozín er í miklum mæli bundið próteinum í plasma (99%), aðallega albúminu. Próteinbinding

er óháð plasmabéttni kanaglífólzíns. Ekki er merkjanleg breyting á próteinbindingu í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

### Umbrot

*O*-glúkúronering er aðalumbrots- og útskilnaðarleið kanaglífólzíns, sem verður aðallega fyrir glúkúroneringu fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT2B4 í tvö óvirk *O*-glúkúroníð umbrotsefni. Umbrot kanaglífólzín fyrir tilstilli CYP3A4 (oxun) er minniháttar (u.þ.b. 7%) hjá mönnum.

Í *in vitro* rannsóknum hamlaði kanaglífólzín ekki sýtókróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 né virkjaði CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 við hærri þéttni en við meðferðarskammta. Ekki komu fram klínískt mikilvæg áhrif á CYP3A4 *in vivo* (sjá kafla 4.5).

### Brotthvarf

Eftir inntöku staks skammt af [<sup>14</sup>C] kanaglífólzín hjá heilbrigðum einstaklingum, 41,5%, 7,0% og 3,2% af gefnum geislamerktum skammti fannst í hægðum sem kanaglífólzín, hýdroxýlerað umbrotsefni og *O*-glúkúroníð umbrotsefni, talið í sömu röð. Lifrarþarmahringrás kanaglífólzíns var hverfandi.

U.þ.b. 33% af gefnum geislamerktum skammti skilst út með þvagi, aðallega sem *O*-glúkúroníð umbrotsefni (30,5%). Minna en 1% af skammtinum skilst út sem óbreytt kanaglífólzín í þvagi. Nýrnaúthreinsun 100 mg og 300 mg skammta af kanaglífólzín var á bilinu 1,30 ml/mín. til 1,55 ml/mín.

Úthreinsun kanaglífólzíns er lítil, meðal heildarúthreinsun er u.þ.b. 192 ml/mín. hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf í bláæð.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Lyfjahvörf kanaglífólzíns 200 mg voru metin í einskammta opinni rannsókn og mat lagt á sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi (flokkað samkvæmt CrCl byggt á Cockroft-Gault jöfnunni) borið saman við heilbrigða einstaklinga. Í rannsókninni voru 8 einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl ≥ 80 ml/mín.), 8 einstaklingar með væga skerðingu (CrCl 50 ml/mín. til < 80 ml/mín.), 8 einstaklingar með í meðallagi mikla skerðingu (CrCl 30 ml/mín. til < 50 ml/mín.) og 8 einstaklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) og einnig 8 með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun.

$C_{max}$  fyrir kanaglífólzín jókst í meðallagi mikið eða um 13% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 29% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 29% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en ekki hjá sjúklingum sem voru í skilun. Miðað við hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC fyrir kanaglífólzín um u.þ.b. 17% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 63% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 50% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en var svipuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Óverulega er hægt að fjarlægja kanaglífólzín með blóðskilun.

#### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Miðað við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi er hlutfall margfeldismeðaltals  $C_{max}$  og  $AUC_{\infty}$  fyrir kanaglífólzín 107% og 110%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk A (vægt skert lifrarstarfsemi) og 96% og 111%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk B (meðalskert) lifrarstarfsemi eftir gjöf staks 300 mg skammts af kanaglífólzín.

Ekki er talið að þessi munur hafi klínísku þýðingu.

#### Aldraðir ( $\geq 65$ ára)

Aldur hafði enga klínísku þýðingu í sambandi við lyfjahvörf kanaglífólzíns byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

#### Börn

Rannsóknir á lyfjahvörfum kanaglífólzíns hjá börnum hafa ekki verið gerðar.

#### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

##### Lyfjaerfðafræði

Bæði UGT1A9 og UGT2B4 geta orðið fyrir genafjölbreytni. Í samantektargreiningu á klínískum gögnum kom í ljós 26% aukning á AUC fyrir kanaglífólzín hjá UGT1A9\*1/\*3 berum og 18% hjá UGT2B4\*2/\*2 berum. Ekki er gert ráð fyrir að þessi aukna útsetning fyrir kanaglífólzín skipti máli klínískt. Áhrif þess að vera með hreina arfgerð (UGT1A9\*3/\*3, tíðni < 0,1%) eru líklega greinilegri en hafa ekki verið rannsökuð.

Kyn, kynþáttur/uppruni og líkamsþyngdarstuðull hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf kanaglífólzíns samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

#### METFORMÍN

##### Frásög

Eftir skammt til inntöku af metformínhýdróklóríði næst  $C_{max}$  eftir 2,5 klst. ( $t_{max}$ ). Nýting 500 mg eða 850 mg metformínhýdróklóríð töflu er um 50-60% í heilbrigðum einstaklingum. Eftir inntöku var ófrásogað magn sem fannst í hægðum 20-30%.

Eftir gjöf til inntöku er frásög metformíns mettanlegt og ófullkomið. Gengið er út frá að lyfjahvörf metformínfrásogs séu ekki línuleg.

Við venjulega skammta og skammtaáætlanir metformíns næst stöðug plasmabéttni innan 24-48 klst. og er hún yfirleitt undir 1  $\mu\text{g/ml}$ . Í klínískum samanburðarrannsóknum fór  $C_{max}$  ekki yfir 5  $\mu\text{g/ml}$ , jafnvel við hámarksskammta.

Matur dregur úr frásogi metformíns og seinkar því lítillega. Eftir að 850 mg skammtur hafði verið gefinn til inntöku varð vart við 40% lægri hámarksþéttni í plasma, 25% lækkun á AUC og 35 mín. lengri tíma þar til hámarksþéttni í plasma var náð. Ekki er vitað um klínískt vægi þessara niðurstaðna.

##### Dreifing

Próteinbinding í plasma er hverfandi. Metformín fer inní rauðu blóðkornin. Hámarksþéttni í blóði er lægri en hámarksþéttni í plasma og næst um það bil á sama tíma. Rauðu blóðkornin auka sennilega dreifingarými. Meðal  $V_d$  er á bilinu 63–276 l.

##### Umbrot

Metformín skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst í mönnum.

##### Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun metformíns er 400 ml/mín. og gefur það til kynna að metformínhýdróklóríð skiljist út með gaukulsíun og píplaseytingu. Eftir skammt til inntöku er sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs um 6,5 klst.

Sé nýrnastarfsemi skert minnkar nýrnaúthreinsun í hlutfalli við kreatínínúthreinsun og lengist því helmingunartími brotthvarfs sem leiðir til hækkaðra gilda metformíns í plasma.

## Börn

Rannsókn á stökum skammti: Eftir staka skammta af metformínhydróklóríði 500 mg voru lyfhrifin hjá börnum svipuð þeim sem sáust hjá fullorðnum heilbrigðum einstaklingum.

Rannsókn á endurteknum skömmtum: Upplýsingar einskorðast við eina rannsókn. Eftir endurtekna skammta af 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 7 daga hjá börnum minnkaði hámarks $C_{max}$  um 33% og  $AUC_{0-t}$  um 40% samanborið við fullorðna einstaklinga með sykursýki sem fengu endurtekna skammta af 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 14 daga. Þetta hefur takmarkað klínískt mikilvægi þar sem aðlögun skammta er einstaklingsbundin og metin út frá blóðsykursstjórnun.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Kanaglíflozín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Engin áhrif af kanaglíflozíninu komu í ljós á frjósemi og frumstig þroska fóstursvísa hjá rottum við útsetningu sem var allt að 19-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Í rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum kom fram seinkun á beinmyndun ristarbeins við altæka útsetningu sem var 73-falt og 19-falt hærri en klínísk útsetning við 100 mg og 300 mg skammta. Ekki er þekkt hvort hægt sé að rekja seinkun á beinmyndun til áhrifa kanaglíflozíns á kalsíumsamvægi sem sést hjá fullorðnum rottum.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu leiddi kanaglíflozín, sem var gefið kvenrottum frá 6. degi þungunar til 20. dags mjólkurgjafar, til lækkunar á líkamsþyngd hjá karl- og kvenafkvæmum við skammta sem höfðu eiturverkun hjá móður  $> 30$  mg/kg/sólarhring (útsetning  $\geq 5,9$ -föld útsetning fyrir kanaglíflozíninu hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt). Eiturverkun hjá móður var bundin við minnkaða líkamsþyngdaraukningu.

Rannsókn á ungum rottum sem fengu kanaglíflozín frá 1. degi til og með 90. dags eftir fæðingu sýndi ekki aukið næmi samanborið við áhrif sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Samt kom útvíkkun nýrnaskjóðu í ljós við mörk um engin merkjanleg áhrif (No Observed Effect Level [NOEL]) við útsetningu sem var 2,4-föld klínísk útsetning við 100 mg skammt og 0,6-föld útsetning við 300 mg skammt og sem gekk ekki að fullu til baka á u.þ.b. 1 mánaðar batatímabili. Varanlegar niðurstöður varðandi nýru hjá ungum rottum má að öllum líkindum rekja til minnkaðrar hæfni nýrans sem er að þroskast til að hafa stjórn á auknu þvagmagni af völdum kanaglíflozíns þar sem starfrænn þroski nýrna hjá rottum heldur áfram í 6 vikur eftir fæðingu.

Kanaglíflozín jók ekki tíðni æxla hjá karl- og kvenmúsum í tveggja ára rannsókn með skömmtum sem voru 10, 30 og 100 mg/kg. Stærsti skammturinn 100 mg/kg leiddi til u.þ.b. 14-falds klínísku 300 mg skammts, byggt á AUC útsetningu. Kanaglíflozín jók tíðni millivefsinnseytifruma (Leydig cell) æxla í eista hjá karlrottum eftir alla skammta sem prófaðir voru (10, 30 og 100 mg/kg), minnsti skammturinn 10 mg/kg er u.þ.b. 1,5-faldur klínískur 300 mg skammtur, byggt á AUC útsetningu. Stærri kanaglíflozín skammturinn (100 mg/kg) hjá karl- og kvenrottum jók tíðni krómfíklaæxlis og æxlis í nýrnapiplum. Byggt á AUC útsetningu, eru mörk um engin merkjanleg áhrif (NOEL) 30 mg/kg/sólarhring fyrir krómfíklaæxli og æxli í nýrnapiplum u.þ.b. 4,5-föld útsetning eftir klínískan sólarhringsskammt sem er 300 mg. Byggt á forklínískum og klínískum rannsóknum á verkunarhætti er talið að millivefsinnseytifrumaæxli, æxli í nýrnapiplum og krómfíklaæxli séu sértæk fyrir rottur. Æxli



í nýrnapíplum og krómfiklaæxli af völdum kanaglíflozíns hjá rottum virðist vera vegna vanfrásogs kolvetna sem afleiðing hömlunar kanaglíflozíns á SGLT1 í þörmum hjá rottum. Klínískar rannsóknir á verkunarhætti hafa ekki sýnt fram á vanfrásog kolvetna hjá mönnum við skammta kanaglíflozíns sem eru allt að 2-faldur ráðlagður klínískur hámarksskammtur. Millivefsinnseytifrumaæxli tengjast auknu gulbúshormóni, sem þekkt er að taki þátt í myndun millivefsinnseytifrumaæxlis hjá rottum. Í 12 vikna klínískri rannsókn var ekki aukning á öörvuðu gulbúshormóni hjá karlkyns sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglíflozíni.

### Metformín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

Umhverfismat: Ekki er búist við neinum umhverfisáhrifum við klíníska notkun, hvorki fyrir virka efnið kanaglíflozín né metformín sem eru í Vokanamet.

### Kanaglíflozín/Metformín

Samkvæmt rannsókn sem gerð var á fósturþroska í rottum þá olli metformín (300 mg/kg/sólarhring) vöntun/ófullkominni beinmyndun á meðan kanaglíflozín eitt sér (60 mg/kg/sólarhring) hafði engin áhrif. Þegar kanaglíflozín/metformín var gefið í skammtinum 60/300 mg/kg/sólarhring (gildi útsetningar var 11 og 13 sinnum klínísk útsetning fyrir kanaglíflozín og metformín, talið í sömu röð við skammtana 300/2000 mg) voru áhrifin meira afgerandi samanborið við metformín eitt sér.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi  
Hýprómellulósi  
Natríumkroskarmellósi  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

##### 50 mg/850 mg:

Makrógól 3350  
Pólývínýlalkóhól  
Talkúm  
Títantvíoxíð (E171)  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Svart járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

#### **6.5 Gerð fláts og innihald**

HDPE glas með barnalæsingu, innsigli og rakadrægu efni.  
Glösin innihalda 20 eða 60 filmuhúðaðar töflur.

Pakkningastærðir:

1 x 20 filmuhúðaðar töflur  
1 x 60 filmuhúðaðar töflur  
180 (3 x 60) filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. apríl 2014.

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglífólózínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglífólózíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Taflan er drapplituð, hylkislega, 21 mm að lengd, með hraða losun, filmuhúðuð og merkt með „CM“ á annarri hliðinni og „551“ á hinn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Vokanamet er ætlað fullorðnum 18 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 sem viðbót við mataræði og líkamsþjálfun til að bæta blóðsykursstjórn:

- hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni einu sér
- hjá sjúklingum sem fá hámarksskammt sem þolist af metformíni ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum þar á meðal insúlíni, þegar ekki hefur náðst viðunandi blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 fyrir fyrirbyggjandi gögn um viðbótarmeðferðir)
- hjá sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir með samsettri meðferð með kanaglífólózíni og metformíni í sitt hvorri töflunni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Meðferðarskammtar til blóðsykurslækkunar með Vokanamet eiga að vera einstaklingsbundnir og byggjast á þeirri meðferðaráætlun sem gildir hjá sjúklingi, virkni og þoli og skal nota ráðlagðan dagsskammt sem er 100 mg eða 300 mg af kanaglífólózíni og ekki stærri en ráðlagðan hámarksdagsskammt af metformíni til inntöku.

#### Hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni

Hjá sjúklingum þar sem ekki næst viðunandi stjórn með metformíni einu sér skal upphafsskammtur Vokanamet vera 50 mg af kanaglífólózíni tvisvar sinnum á sólarhring auk skammtsins af metformíni sem þegar er verið að taka eða sem næst viðeigandi meðferðarskammti. Hjá sjúklingum sem þola

Vokanamet sem inniheldur 50 mg af kanaglífólzíní og þurfa bættu blóðsykursstjórnun má auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg af kanaglífólzíní tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

#### Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhliða gjöf kanaglífólzínis og metformíns

Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhliða gjöf kanaglífólzínis og metformíns á að hefja gjöf Vokanamet með sama sólarhringsskammti af kanaglífólzíní og metformíní sem þegar er verið að taka eða sem næst viðeigandi meðferðarskammti af metformíní.

Áður en sjúklingurinn skiptir yfir í Vokanamet þarf að huga að aukningu kanaglífólzínis skammts smám saman (bætt við ákjósanlegan skammt af metformíní).

Hjá sjúklingum sem þola Vokanamet sem inniheldur 50 mg af kanaglífólzíní og þurfa bættu blóðsykursstjórnun má íhuga að auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg af kanaglífólzíní.

Gæta skal varúðar þegar Vokanamet skammtur er aukinn úr 50 mg af kanaglífólzíní í 150 mg hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára, sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða öðrum sjúklingum þar sem aukin þvagmyndun í upphafi af völdum kanaglífólzínis skapar áhættu (sjá kafla 4.4). Áður en meðferð með Vokanamet hefst er ráðlagt að leiðrétta ástand sjúklings þegar vísbendingar eru um skert blóðrúmmál (volume depletion) (sjá kafla 4.4).

Þegar Vokanamet er notað sem viðbótarmeðferð með insúlíní eða insúlín seytingarörva (t.d. súlfónýlúrealýf) þarf hugsanlega minni skammt af insúlíní eða insúlín seytingarörva til að draga úr líkum á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir ( $\geq 65$ ára)*

Gæta skal varúðar við notkun Vokanamet með hækkandi aldri þar sem metformín er skilið út að hluta um nýru og aldraðir eru líklegri til að hafa skerta nýrnastarfsemi. Nauðsynlegt er að fylgjast reglulega með nýrnastarfsemi til að koma megi í veg fyrir metformintengda mjólkursýrublóðsýringu, einkum hjá öldruðum. Hafa þarf í huga hættuna á blóðrúmmálsskerðingu sem tengist kanaglífólzíní (sjá kafla 4.3 og 4.4).

##### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Hjá sjúklingum með áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> til < 90 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun (CrCl) 60 ml/mín. til < 90 ml/mín. þarf ekki að aðlaga skammta.

Vokanamet á ekki nota hjá sjúklingum með í meðallagi skerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða CrCl < 60 ml/mín.) vegna virka efnisins metformíns (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Vokanamet er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi vegna virka efnisins metformíns (sjá kafla 4.3 og 5.2). Engin klínísk reynsla er af notkun Vokanamet hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

##### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Vokanamet hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku

Vokanamet er ætlað til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring með mat til að draga úr aukaverkunum frá meltingarvegi í tengslum við metformín. Töflurnar á að gleypa heilar.

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann um leið og munað er eftir því nema ef nánast er komið að tímasetningu næsta skammts en þá er gleymda skammtinum sleppt og næsti skammtur tekinn á tilætluðum tíma fyrir þann skammt.

#### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- Sykursýkisketónblóðsýring, skert meðvitund (pre-coma) af völdum sykursýki;
- Væg og alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (sjúklingar með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða CrCl < 60 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 4.4);
- Bráðaástand sem getur breytt nýrnastarfsemi, svo sem: vessaþurrð, alvarleg sýking, lost (sjá kafla 4.4);
- Bráður eða langvinnur sjúkdómur sem getur valdið súrefnisskort, svo sem: hjarta- eða öndunarbílun, nýlegt hjartadrep, lost;
- Skert lifrarstarfsemi, bráð áfengiseitrun, áfengissýki (sjá kafla 4.2 og 4.5).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Almennt

Vokanamet hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og því er ekki ráðlagt að nota það hjá þessum sjúklingum.

##### Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring er mjög sjaldgæfur en alvarlegur (há dánartíðni ef ekki er meðhöndlað tafarlaust) efnaskiptakvilli sem getur komið fram vegna uppsöfnunar metformíns. Aðallega hefur verið tilkynnt um tilvik mjólkursýrublóðsýringar hjá sjúklingum á metformíni ef þeir eru með sykursýki og marktæka nýrnabilun. Tíðni mjólkursýrublóðsýringar má og á að lækka með því að leita jafnframt að öðrum tengdum áhættuþáttum, svo sem lélegri stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langri föstu, mikilli áfengisneyslu, skertri lifrarstarfsemi og hvers konar ástandi sem tengist súrefnisskort.

##### *Greining*

Íhuga skal hættuna á mjólkursýrublóðsýringu ef fram koma ósértæk einkenni eins og sinadráttur ásamt meltingartruflunum svo sem kviðverkjum og alvarlegt þröttleysi.

Þessu getur fylgt blóðsýringarmæði, kviðverkir, lágur líkamshiti og dá. Niðurstöður rannsókna er greining á lækkuðu sýrustigi blóðs, laktatgildi í plasma yfir 5 mmól/l og aukið anjónabil og laktat-/pýruvathlutfall. Leiki grunur á efnaskiptablóðsýringu skal hætta meðferð með lyfinu og leggja sjúklinginn inn á sjúkrahús án tafar (sjá kafla 4.9).

Læknar skulu upplýsa sjúklinga um áhættu á og einkenni mjólkursýrublóðsýringar.

##### Nýrnastarfsemi

Þar sem metformín er skilið út um nýru og uppsöfnun metformíns getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar þarf að ákvarða eGFR eða kreatínínúthreinsun áður en meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það:

- að minnsta kosti einu sinni á ári hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi
- að minnsta kosti tvisvar til fjórum sinnum á ári hjá sjúklingum með eGFR (kreatínínúthreinsun) við eðlileg neðrimörk og hjá öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi hjá öldruðum er algeng og án einkenna. Gæta skal sérstakrar varúðar við aðstæður þar sem skerðing getur orðið á nýrnastarfsemi, t.d. við upphaf háþrýstings- eða þvagræsimeðferðar og þegar meðferð hefst með bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID).

### Gjöf jodskuggaefnis

Þegar jodskuggaefni eru gefin í æð við röntgen rannsóknir getur það valdið nýrnabilun. Þetta getur valdið uppsöfnun metformíns sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu. Stöðva á gjöf Vokanamet áður en eða meðan slík rannsókn er gerð og ekki hefja að nýju fyrir en 48 klukkustundum síðar og ekki fyrir en búíð er að endurmeta nýrnastarfsemi og komast að því að hún sé eðlileg (sjá kafla 4.5).

### Skurðaðgerðir

Þar sem Vokanamet inniheldur metformín á að stöðva meðferðina 48 klukkustundum fyrir áformaða skurðaðgerð í svæfingu eða mænu- eða utanbasts deyfingu. Meðferð má ekki hefja að nýju fyrir en 48 klukkustundum síðar eða eftir að sjúklingur hefur hafið fæðuinntöku um munn og ekki fyrir en búíð er að endurmeta nýrnastarfsemi og komast að því að hún sé eðlileg.

### Notkun hjá sjúklingum sem eru í hættu á aukaverkunum sem tengjast skertu blóðrúmmáli (volume depletion)

Vegna verkunarháttar kanaglífólzíns eykst útskilnaður glúkósa með þvagi og við það eykst þvagmyndun (osmotic diuresis), sem getur dregið úr blóðrúmmáli og lækkað blóðþrýsting (sjá kafla 5.1). Aukning aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli (t.d. stöðuhád sundl, réttstöðulágþrýstingur eða lágþrýstingur) var algengari eftir 300 mg skammt og komu oftast fram fyrstu þrjú mánuðina (sjá kafla 4.8) í klínískum samanburðarrannsóknum með kanaglífólzín.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá blóðþrýstingsfall af völdum kanaglífólzíns, t.d. sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúklingum sem eru á blóðþrýstingslækkandi meðferð og með sögu um lágþrýsting, sjúklingum sem nota þvagræsilyf eða öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára) (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Vegna blóðrúmmálsskerðingar sást yfirleitt lítilsháttar meðallækkun á eGFR fyrstu 6 vikur meðferðar með kanaglífólzín. Hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir frekari minnkun á blóðrúmmáli eins og lýst er hér að ofan varð stundum meiri lækkun á eGFR ( $> 30\%$ ), sem gekk síðan til baka og varð sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð með kanaglífólzín (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja á sjúklingum að greina frá einkennum blóðrúmmálsskerðingar. Ekki er mælt með notkun kanaglífólzíns hjá sjúklingum sem nota hávirkni þvagræsilyf (loop diuretics) (sjá kafla 4.5) eða sem eru með vökvaskort, t.d. vegna bráðasjúkdóms (eins og sjúkdóms í meltingarfærum).

Hjá sjúklingum sem fá Vokanamet og fá viðbótarkvilla sem geta leitt til blóðrúmmálsskerðingar (eins og sjúkdómur í meltingarfærum), er ráðlagt að fylgjast náið með blóðrúmmáli (t.d. almenn skoðun, blóðþrýstingsmælingar, rannsóknarstofupróf svo sem mat á nýrnastarfsemi) og blóðsöltum. Hugsanlega þarf að gera tímabundið hlé á meðferð með Vokanamet hjá sjúklingum ef blóðrúmmál skerðist á meðan þeir eru á meðferð með Vokanamet þar til það hefur verið leiðrétt. Ef hlé er gert á meðferð skal íhuga að mæla blóðsykur oft.

### Ketónblóðsýring vegna sykursýki

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar vegna sykursýki, m.a. lífshættulegum tilvikum, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT2 hemlum þ.á.m. kanaglífólzín. Í þó nokkrum þessara tilfella voru einkennin ódægigerð

með aðeins miðlungs aukningu á blóðsykri, undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af kanaglíflozíní auka líkur á ketónblóðsýringu.

Hafa þarf í huga hættu á ketónblóðsýringu vegna sykursýki ef ósértæk einkenni eins og ógleði, uppköst, lysterleysi, kviðverkur, óhemjumikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvenjuleg þreyta eða syfja kemur fram. Strax og einkennin koma fram á að meta sjúklinginn með tilliti til ketónblóðsýringar, óháð blóðsykursgildum.

Ef grunur eða staðfesting er á ketónblóðsýringu á tafarlaust að hætta meðferð með Vokanamet.

Gera á hlé á meðferð hjá sjúklingum sem eru inniliggjandi vegna stórrar skurðaðgerðar eða vegna bráðra alvarlegra veikinda. Í báðum tilvikum má hefja meðferð með Vokanamet á ný þegar ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð með Vokanamet er hafin þarf að hafa í huga þætti í sögu sjúklings sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Sjúklingar sem geta verið í aukinni hættu á ketónblóðsýringu eru m.a. sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lítið magn C-peptíða eða mótefnatengd sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóm sem veldur takmarkaðri fæðuinntöku eða alvarlegri vökvaþurrð, sjúklingar þar sem insúlínskammtar hafa verið minnkaðir og sjúklingar í aukinni insúlínþörf vegna bráðra veikinda, skurðaðgerðar eða áfengismisnotkunar. SGLT2 hemla á að nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er mælt með að meðferð með SGLT2 hemlum sé hafin á ný hjá sjúklingum sem hafa fengið ketónblóðsýringu við meðferð með SGLT2 hemlum nema ef annar greinilegur áhættuþáttur er þekktur og ráðin hefur verið bót á honum.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kanaglíflozínís hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota Vokanamet til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda til að ketónblóðsýring sé algeng hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 sem fá meðferð með SGLT2 hemlum.

#### Aukin blóðkornaskil

Aukin blóðkornaskil (haematocrit) komu fram við meðferð með kanaglíflozíní (sjá kafla 4.8). Þess vegna skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem þegar eru með aukin blóðkornaskil.

#### Aldraðir (≥ 65 ára)

Meiri hættu getur verið á blóðrúmmálsskerðingu hjá öldruðum sjúklingum, líkur eru á að þeir noti þvagræsilyf og séu með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára sem fengu meðferð með kanaglíflozíní var greint frá aukinni tíðni aukaverkana sem tengjast blóðrúmmálsskerðingu (t.d. stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur). Einnig var greint frá aukinni skerðingu á eGFR hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

#### Sveppasýkingar í kynfærum

Í klínískum rannsóknum var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum hjá konum og húfubólgu (balanitis) eða reðurhúfu- og forhúðarbólga hjá körlum, sem er í samræmi við verkunarhátt natríum glúkósa co-transporter 2 (SGLT2) hömlunar með auknum útskilnaði glúkósa með þvagi (sjá kafla 4.8). Meiri líkur voru á sýkingum hjá kven- og karlkyns sjúklingum með sögu um sveppasýkingar í kynfærum. Húfubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga kom aðallega fram hjá óumskornum karlkyns sjúklingum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþröng og

stundum var umskurður gerður. Meirihluti sveppasykinga í kynfærum var meðhöndlaður með staðbundnu sveppalyfi, annaðhvort sem var ávísað af heilbrigðisstarfsmanni eða sjálfmeðhöndlað, meðan á áframhaldandi meðferð með Vokanamet stóð.

### Hjartabilun

Reynsla hjá NYHA (New York Heart Association) flokki III er takmörkuð og engin reynsla er úr klínískum rannsóknum með kanaglíflozín hjá NYHA flokki IV.

### Greining á þvagi

Vegna verkunarmáta kanaglíflozíns mælast sjúklingar sem taka lyfið jákvæðir fyrir glókósa í þvagi.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum fyrir Vokanamet hafa ekki verið gerðar; þó hafa slíkar rannsóknir verið gerðar á hvoru virku efni fyrir sig (kanaglíflozín og metformín). Samhliða lyfjagjöf kanaglíflozíns (300 mg einu sinni á sólarhring) og metformíns (2000 mg einu sinni á sólarhring) hafði ekki marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörfin, hvorki fyrir kanaglíflozín né metformín.

## **KANAGLÍFLÓZÍN**

### Lyfhrifa milliverkanir

#### *Þvagræsilyf*

Kanaglíflozín getur aukið áhrif þvagræsilyfja og getur aukið hættu á vessapurrd og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

EKKI er mælt með notkun kanaglíflozíns hjá sjúklingum sem fá hávirkni þvagræsilyf (loop-diuretics).

#### *Insúlín og insúlín seytingarörvar*

Insúlín og insúlín seytingarörvar, eins og súlfónýlúrealyf, geta valdið blóðsykursfalli. Því getur þurft minni skammta af insúlíni eða insúlín seytingarörva til að draga úr hættu á blóðsykursfalli þegar þau eru notuð samhliða Vokanamet (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Lyfjahvarfa milliverkanir

#### *Áhrif annarra lyfja á kanaglíflozín*

Umbrot kanaglíflozíns eru aðallega með glúkúrónsamtingingu fyrir tilstilli UDP glúkúrónósýl transferasa 1A9 (UGT1A9) og 2B4 (UGT2B4). Kanaglíflozín flyst fyrir tilstilli P-glykópróteins (P-gp) og próteins sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (breast cancer resistant protein (BCRP)).

Ensímverkjar (eins og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*], rífampicín, barbitúröt, phenýtóín, karbamazepín, rítónavír, efavírenz) geta stuðlað að minni útsetningu fyrir kanaglíflozín. Þegar kanaglíflozín var gefið ásamt rífampicíni (virkjar ýmissa virkra flutnings- og lyfjaumbrotsensíma), dró um 51% úr altækri útsetningu (flatarmál undir þétniferli, AUC) fyrir kanaglíflozín og 28% úr hámarksþétni ( $C_{max}$ ). Þessi minnkaða útsetning fyrir kanaglíflozín getur dregið úr verkun.

Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem verkjar bæði UGT ensím og flutningsprótein samhliða kanaglíflozín, þarf að fylgjast með blóðsykursstjórnun til þess að meta hvort svörun við kanaglíflozín sé fullnægjandi. Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem verkjar UGT ensím samhliða kanaglíflozín, má íhuga að auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg tvisvar á sólarhring ef sjúklingar þola vel kanaglíflozín 50 mg tvisvar á sólarhring og þarfnast frekari blóðsykursstjórnunar (sjá kafla 4.2 og 4.4).



Kólestyrámín getur mögulega minnkað útsetningu fyrir kanaglíflozín. Taka skal kanaglíflozín a.m.k. 1 klst. fyrir eða 4-6 klst. eftir notkun gallsýrubindiefnis til að lágmarka hugsanlega truflun á frásogi þeirra.

Rannsóknir á milliverkunum benda til að lyfjahvörf kanaglíflozíns breytist ekki vegna metformíns, hýdróklórótíazíðs, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradíól og levónorgestról), cíklósporíns og/eða próbenecíðs.

#### Áhrif kanaglíflozíns á önnur lyf

##### *Digoxín*

Gjöf kanaglíflozíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 7 daga ásamt stökum 0,5 mg skammti af digoxíni, fylgt eftir með 0,25 mg daglega í 6 daga jók AUC um 20% og  $C_{max}$  um 36% fyrir digoxín líklega vegna hömlunar á P-gp. Sýnt hefur verið fram á að kanaglíflozín hamlar P-gp *in vitro*. Fylgjast á með sjúklingum sem fá digoxín eða aðra hjartaglykósíða (t.d. digítosín) eins og við á.

##### *Dabígatran*

Áhrif samhliða notkunar með kanaglíflozín (vægur P-gp hemill) á dabígatran etexílat (P-gp hvarfefni) hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem þéttni dabígatrans getur aukist þegar kanaglíflozín er til staðar, skal viðhafa eftirlit (fylgjast með merki um blæðingar eða blóðleysi) þegar dabígatran er gefið samhliða kanaglíflozín.

##### *Simvastatín*

Gjöf kanaglíflozíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 6 daga ásamt stökum 40 mg skammti af simvastatíni (CYP3A4 hvarfefni) jók AUC um 12% og  $C_{max}$  um 9% fyrir simvastatín og 18% aukning á AUC og 26% aukning á  $C_{max}$  fyrir simvastatínsýru. Ekki er gert ráð fyrir að aukning á útsetningu fyrir simvastatíni og simvastatínsýru skipti máli klínískt.

Ekki er hægt að útiloka hömlun á próteini sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (BCRP) af völdum kanaglíflozíns í þörmum og því getur útsetning fyrir lyfjum sem flytjast fyrir tilstilli BCRP verið aukin, t.d. ákveðin statín eins og rósúvastatín og nokkur krabbameinslyf.

Í rannsóknum á milliverkunum hafði kanaglíflozín við stöðuga þéttni engin klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf metformíns, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradíól og levónorgestról), glíbenklamíðs, paracetamóls, hýdróklórótíazíðs eða warfaríns.

#### Áhrif lyfs á rannsóknaniðurstöður

##### 1,5-AG greining

Aukning í útskilnaði glúkósa með þvagi samhliða notkun kanaglíflozíns getur ranglega sýnt lægri gildi 1,5-anhýdróglúcitól (1,5-AG) og gert mælingu 1,5-AG óáreiðanlega við mat á blóðsykursstjórnun. Því á ekki að nota 1,5-AG greiningu til að meta blóðsykursstjórnun sjúklinga sem nota Vokanamet. Fyrir frekari upplýsingar er ráðlegt að hafa samband við framleiðanda 1,5-AG greiningarprófsins.

#### **METFORMÍN**

##### Samsetning ekki ráðlögð

##### Alkóhól

Aukin hættu er á mjólkursýrublóðsýringu þegar um er að ræða bráða áfengiseitrun (einkum ef um er að ræða fastandi ástand, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi) vegna virka efnisins metformíns sem er í Vokanamet (sjá kafla 4.4). Forðast á áfengisneyslu og lyf sem innihalda alkóhól.

##### Joðskuggaefni

Þegar joðskuggaefni eru gefin í æð við geislagreiningu getur það leitt til nýrnabilunar sem veldur uppsöfnun metformíns og hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Þess vegna á að stöðva gjöf Vokanamet

áður en eða á meðan slík greining er gerð og ekki á að hefja hana að nýju fyrr en 48 klukkustundum síðar og ekki fyrr en þú er að endurmeta nýrnastarfsemi og komast að því að hún sé eðlileg (sjá kafla 4.4).

#### Katjónaflutningskerfi

Milliverkun getur átt sér stað við samtímis gjöf lyfja sem eru skilin út í nýrnapiplum með katjónaflutningskerfum (t.d. címetidín) og metformíns vegna samkeppni um nýrnapipluflutningskerfið. Í rannsókn sem gerð var á 7 heilbrigðum sjálfboðaliðum var sýnt fram á að þegar címetidín var gefið 400 mg tvisvar á sólarhring, jók það AUC fyrir metformín um 50% og hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) um 81%. Þess vegna á að íhuga náðið eftirlit með blóðsykursstjórnun, aðlögun skammta á ráðlögðu skammtabili og breytingar á sykursýkismeðferð þegar lyf sem eru skilin út í nýrnapiplum með katjónaflutningskerfinu eru gefin samhliða (sjá kafla 4.4 and 5.1).

#### Samsetningar sem kalla á varúðarreglur við notkun

Sykursterar (sem gefnir eru til inntöku og staðbundið), beta-2-örvar og þvagræsilyf hafa áhrif til hækkunar blóðsykurs. Upplýsa á sjúklinginn um þetta og auka tíðni eftirlits með blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar, þegar slík lyf eru annars vegar. Ef þurfa þykir á að aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfsins meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar henni lýkur.

Vegna hugsanlegrar minnkunar nýrnastarfsemi geta þvagræsilyf (einkum hávirkni þvagræsilyf (loop diuretics)) aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu í tengslum við metformín.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun kanaglíflozíns eins sér eða Vokanamet á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Takmarkað magn upplýsinga bendir til þess að ekki séu tengsl á milli notkunar á metformíni á meðgöngu og hættu á meðfæddri vansköpun. Dýrarrannsóknir með metformíni benda ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Vokanamet á meðgöngu. Hætta á meðferð með Vokanamet þegar ljóst er að þungun hefur orðið.

#### Brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á mjólkandi dýrum varðandi virk efni Vokanamet í sameiningu. Ekki er vitað hvort kanaglíflozín og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturefnafræði hjá dýrum sýna að kanaglíflozín/umbrotsefni skiljast út í mjólk og sýna auk þess fram á lyfjafræðileg áhrif á ungvíði á spena og ungar rottur sem útsettar eru fyrir kanaglíflozíni. (sjá kafla 5.3). Metformín skilst út í brjóstamjólki í litlu magni. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Vokanamet á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

#### Frjósemi

Áhrif Vokanamet á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð. Dýrarrannsóknir sýndu hvorki fram á áhrif kanaglíflozíns né metformíns á frjósemi (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Vokanamet hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður á sjúklingur að vera vakandi fyrir hættu á blóðsykursfalli þegar Vokanamet er notað sem

viðbótarmeðferð við insúlín eða insúlín seytingarörva og fyrir aukinni hættu á aukaverkunum sem tengjast skerðingu blóðrúmmáls, eins og stöðuháðu sundli (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

#### 4.8 Aukaverkanir

##### KANAGLÍFLÓZÍN

##### Samantekt um öryggi lyfs

Öryggi kanaglífólózíns var metið hjá 10.285 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, m.a. hjá 5.151 sjúklingum sem fengu kanaglífólózín samhliða metformíni. Auk þess var framkvæmd 18 vikna tvíblind 2. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu á 279 sjúklingum þar sem skammtur var gefinn tvisvar sinnum á sólarhring (kanaglífólózín 50 mg eða 150 mg sem viðbótarmeðferð við metformín 500 mg) og þar sem 186 sjúklingar voru meðhöndlaðir með kanaglífólózíni sem viðbótarmeðferð við metformín.

Aðalmat á öryggi og þoli fór fram í samantektargreiningu (n=2.313) á fjórum 26 vikna klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð með metformíni, metformíni og súlfónýlúrealyfi, og metformíni og píóglítazóni). Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð voru blóðsykursfall þegar insúlín eða súlfónýlúrealyf voru einnig notuð, hvítveppasýking í leggöngum og sköpum, þvagfærasýking og of mikil eða tíð þvaglát. Aukaverkanir sem urðu til þess að  $\geq 0,5\%$  allra sjúklinga sem fengu kanaglífólózín þurftu að hætta meðferð í þessum rannsóknnum voru hvítveppasýking í leggöngum og sköpum (0,7% kvenkyns sjúklinga) og húfubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga (0,5% karlkyns sjúklinga). Viðbótargreining á öryggi (m.a. langtímaupplýsingar) úr niðurstöðum allrar kanaglífólózín áætlunarinnar (rannsóknir með lyfleysu og með virkum samanburði) var gerð til þess að meta aukaverkanir sem greint var frá til þess að skilgreina aukaverkanirnar (sjá töflu 1) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

##### Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanirnar í töflu 1 byggjast á sameinaðri greiningu úr fjórum 26 vikna samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (n=2.313) sem lýst er hér fyrir ofan. Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar við notkun kanaglífólózíns um allan heim eftir markaðssetningu eru einnig taldar upp í töflunni. Aukaverkanirnar hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærum. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 1: Tafla með lista yfir aukaverkanir (MedDRA) úr samanburðarrannsóknnum með lyfleysu<sup>a</sup> og við notkun eftir markaðssetningu**

Líffæri Tíðni	Aukaverkun
<i>Efnaskipti og næring</i>	
Mjög algengar	Blóðsykursfall þegar insúlín eða súlfónýlúrealyf eru einnig notuð
Sjaldgæfar	Vessaþurrð*
Mjög sjaldgæfar	Ketónblóðsýring vegna sykursýki**
<i>Taugakerfi</i>	
Sjaldgæfar	Stöðuháð sundl*, yfirlíð*
<i>Æðar</i>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur*, réttstöðulágþrýstingur*

<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Hægðatregða, þorsti <sup>b</sup> , ógleði
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Útbrot <sup>c</sup> , ofsakláði
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisbjúgur <sup>d</sup>
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Sjaldgæfar	Beinbrot <sup>e</sup>
<b>Nýru og þvafæri</b>	
Algengar	Of mikil eða tíð þvaglát <sup>f</sup> , þvagfærasýking (tilkynnt hefur verið um nýra- og skjóðubólgu og þvagsýklasótt eftir markaðssetningu)
Sjaldgæfar	Nýrnabilun (aðallega í sambandi við skert blóðrúmmál)
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Mjög algengar	Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum <sup>**g</sup>
Algengar	Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga <sup>**h</sup>
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Blóðfituröskun (dyslipidemia) <sup>i</sup> , aukin blóðkornaskil (hematocrit) <sup>**j</sup>
Sjaldgæfar	Aukið kreatínín í blóði <sup>**k</sup> , aukið þvagefni í blóði <sup>**l</sup> , aukið kalíum í blóði <sup>**m</sup> , aukið fosfat í blóði <sup>n</sup>

\* Tengjast blóðrúmmálsskerðing, sjá kafla 4.4.

\*\* Sjá kafla 4.4.

<sup>a</sup> Upplýsingar um öryggi úr nokkrum lykilrannsóknum (m.a. rannsóknir á sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi; eldri sjúklingum [≥ 55 ára til ≤ 80 ára], sjúklingum í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum) voru yfirleitt í samræmi við aukaverkanirnar í töflunni.

<sup>b</sup> Þorsti felur í sér þorsta, munnþurrk og ofurþorsta.

<sup>c</sup> Útbrot fela í sér roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, nabbaútbrot, kláðaútbrot, graftarbóluútbrot og blöðruútbrot.

<sup>d</sup> Byggt á reynslu af notkun kanaglíflozín eftir markaðssetningu.

<sup>e</sup> Tilkynnt var um beinbrot, 0,7% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 0,6% fyrir kanaglíflozín 300 mg, samanborið við 0,3% fyrir lyfleysu. Fyrir frekari upplýsingar sjá kafla um beinbrot hér fyrir neðan.

<sup>f</sup> Ofsamiga eða aukin þvaglátatíðni felur í sér ofsamigu, aukna þvaglátatíðni, skyndilega þvaglátapörf, næturþvaglát og aukið þvagmagn.

<sup>g</sup> Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum tekur til, sveppasýkingu í leggöngum og sköpum, skapa- og leggangabólgu, sýkingu í leggöngum, skapabólgu og sveppasýkingu í kynfærum.

<sup>h</sup> Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga tekur til húfubólgu, reðurhúfu- og forhúðarbólgu, hvítsveppahúfubólgu og sveppasýkingu í kynfærum.

<sup>i</sup> Meðalprósentaaukning frá upphafsgildum fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg á móti lyfleysu voru heildarkólesteról 3,4% og 5,2% á móti 0,9%; HDL-kólesteról 9,4% og 10,3% á móti 4,0%; LDL-kólesteról 5,7% og 9,3% á móti 1,3%; non-HDL-kólesteról 2,2% og 4,4% á móti 0,7%; þríglyseríð 2,4% og 0,0% á móti 7,6%.

<sup>j</sup> Meðalbreytingar frá upphafsgildum á blóðkornaskilum voru 2,4% og 2,5% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,0% fyrir lyfleysu.

<sup>k</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kreatíníni voru 2,8% og 4,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.

<sup>l</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á þvagefni í blóði voru 17,1% og 18,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 2,7% fyrir lyfleysu.

<sup>m</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kalíum í blóði voru 0,5% og 1,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,6% fyrir lyfleysu.

<sup>n</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á fosfati í sermi voru 3,6% og 5,1% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### Aukaverkanir sem tengjast skertu blóðrúmmáli

Í sameinaðri greiningu á fjórum 26 vikna samanburðar rannsóknum með lyfleysu var tíðni allra aukaverkana sem tengdust skertu blóðrúmmáli (t.d. stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur, vessaþurrð og yfirlið) 1,2% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 1,3% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 1,1% fyrir lyfleysu. Tíðnin fyrir kanaglíflozín í tveimur samanburðarrannsóknum með virku lyfi var svipuð og hjá samanburðarlyfjunum.

Í sérstakri rannsókn á hjarta og æðum voru sjúklingarnir yfirleitt eldri og tíðni kvilla tengdum sykursýki hærri, tíðni aukaverkana sem tengdust skertu blóðrúmmáli var 2,8% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 4,6% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 1,9% fyrir lyfleysu.

Til þess að meta áhættuþætti þessara aukaverkana var gerð stærri sameinuð greining (N=9.439) með sjúklingum úr átta 3. stígs samanburðarrannsóknum m.a. með báðum styrkleikum kanaglíflozíns. Í þessari sameinuðu greiningu var yfirleitt hærri tíðni þessara aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu hávirkni þvagræsilyf, sjúklingum með upphafsgildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> og sjúklingum ≥ 75 ára. Hjá sjúklingum á hávirkni þvagræsilyfjum var tíðnin 3,2% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 8,8% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 4,7% hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum með grunnlínugildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun (CrCl) 30 til < 60 ml/mín. var tíðnin 4,8% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 8,1% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 2,6% hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára var tíðnin 4,9% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 8,7% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 2,6% hjá viðmiðunarhópnum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Í sérstöku hjarta- og æðarannsókninni og stóru sameinuðu greiningunni, var ekki aukinn fjöldi sem þurfti að hætta meðferð með kanaglíflozíni vegna aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli og alvarlegum aukaverkunum tengdum blóðrúmmálsskerðingu.

### Blóðsykursfall í viðbótarmeðferð með insúlíni eða insúlín seytingarörvum

Tíðni blóðsykursfalls var lítil (u.þ.b. 4%) hjá meðferðarhópnum, þar á meðal lyfleysuhópnum, í einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með metformíni. Þegar kanaglíflozíni var bætt við insúlínmeðferð kom blóðsykursfall fram hjá 49,3% sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 48,2% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring, og 36,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu og verulegt blóðsykursfall kom fram hjá 1,8% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 2,7% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 2,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þegar kanaglíflozíni var bætt við meðferð með súlfónýlúrealyfi kom blóðsykursfall fram hjá 4,1% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 12,5% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring, og 5,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.2 og 4.5).

### Sveppasýking í kynfærum

Greint var frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum (m.a. leggangabólgu og sveppasýkingu í leggöngum og sköpum) hjá 10,4% og 11,4% kvenkyns sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring, samanborið við 3,2% kvenkyns sjúklinga sem fengu lyfleysu. Oftast var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum fyrstu fjóra mánuði kanaglíflozín meðferðar. Hjá kvenkyns sjúklingum sem fengu kanaglíflozín fengu 2,3% fleiri en eina sýkingu. Alls hættu 0,7% allra kvenkyns sjúklinga meðferð með kanaglíflozíni vegna hvítsveppasýkingar í leggöngum og sköpum (sjá kafla 4.4).

Greint var frá hvítsveppahúfubólgu eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu hjá 4,2% karlkyns sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 3,7% þeirra sem fengu kanaglíflozín 300 mg

einu sinni á sólarhring, samanborið við 0,6% karlkyns sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá karlkyns sjúklingum sem fengu kanaglíflozín fengu 0,9% fleiri en eina sýkingu. Alls hættu 0,5% karlkyns sjúklinga meðferð með kanaglíflozín vegna hvítsveppahúfubólgu eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþröng og stundum var umskorið í kjölfarið (sjá kafla 4.4).

#### Þvagfærasýkingar

Algengara var að greint væri frá þvagfærasýkingu eftir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhring (5,9% á móti 4,3%) samanborið við 4,0% fyrir lyfleysu. Flestar sýkingarnar voru vægar eða í meðallagi og ekki var aukin tíðni á alvarlegum aukaverkunum. Sjúklingar svöruðu hefðbundinni meðferð meðan þeir héldu áfram á kanaglíflozín meðferð.

#### Beinbrot

Í rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum, þar sem þátttakendur voru 4.327 sjúklingar með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómi, var algengi beinbrota 1,6, 1,6 og 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar fyrir kanaglíflozín 100 mg, kanaglíflozín 300 mg og lyfleysu, talið í sömu röð, þar sem munur varðandi brot kom fyrst fram á fyrstu 26 vikum meðferðar. Í öðrum rannsóknum á sykursýki tegund 2 með kanaglíflozín, þar sem u.þ.b. 5.800 almennir sjúklingar með sykursýki tóku þátt kom ekki fram neinn munur á hættu á brotum samanborið við viðmiðunarhóp. Kanaglíflozín hafði ekki skaðleg áhrif á beinþéttni eftir meðferð í 104 vikur.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir (≥ 65 ára)

Í samantektargreiningu á átta samanburðarrannsóknum með lyfleysu og með virkum lyfjum var öryggi hjá öldruðum sjúklingum yfirleitt í samræmi við öryggi hjá yngri sjúklingum. Hærrí tíðni aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli (eins og stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur) kom fram hjá sjúklingum ≥ 75 ára, með tíðninni 4,9% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 8,7%, fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 2,6% fyrir viðmiðunarhóp. Greint var frá lækkun eGFR (-3,6% og -5,2%) með kanaglíflozín 100 mg og kanaglíflozín 300 mg samanborið við viðmiðunarhóp (-3,0%) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Metformín

Í töflu 2 koma fram aukaverkanir flokkaðar eftir líffærum og tíðni sem skráðar voru hjá sjúklingum sem fengu metformín sem einlyfjameðferð og sem komu ekki fram hjá sjúklingum sem fengu kanaglíflozín. Tíðniflokkar byggjast á upplýsingum úr samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir metformín.

**Tafla 2: Tíðni aukaverkana af metformíni samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu**

Líffæri Tíðni	Aukaverkun
<b><i>Efnaskipti og næring</i></b>	
Koma örsjaldan fyrir	Mjólkursýrublóðsýring, B <sub>12</sub> vítamínskortur
<b><i>Taugakerfi</i></b>	
Algengar	Truflun á bragðskyni
<b><i>Meltingarfæri</i></b>	
Mjög algengar	Einkenni frá meltingarfærum <sup>b</sup>
<b><i>Húð og undirhúð</i></b>	
Koma örsjaldan fyrir	Hörundsroði, kláði, ofsakláði
<b><i>Lifur og gall</i></b>	
Koma örsjaldan fyrir	Óeðlileg gildi úr lifrarprófum, lifrabólga

<sup>a</sup> Langtíma meðferð með metformíni hefur tengst minna frásogi B<sub>12</sub> vítamíns sem getur örsjaldan valdið klínískt marktækum B<sub>12</sub> vítamínskorti (t.d. risakímfrumublóðleysi (megaloblastic anaemia)).

<sup>b</sup> Einkenni frá meltingarfærum svo sem ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkur og lystarleysi koma oftast fyrir í upphafi meðferðar og ganga yfirleitt til baka af sjálfu sér.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

### Kanaglíflozín

Stakir skammtar allt að 1.600 mg af kanaglíflozín hjá heilbrigðum einstaklingum og kanaglíflozín 300 mg tvisvar á sólarhring í 12 vikur hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 þöldust yfirleitt vel.

### Metformín

Blóðsykursfall hefur ekki komið fram með skammti af metformínhýdróklóríði allt að 85 g þrátt fyrir að mjólkursýrublóðsýring hafi komið fyrir við slíkar aðstæður. Mjög mikil ofskömmun metformíns eða samhliða hætta getur valdið mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring kallar á tafarlausa læknaaðstoð og sjúkrahusinnlögn. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metformín er blóðskilun.

### Meðferð

Ef til ofskömmunar Vokanamet kemur er stuðningsmeðferð skynsamleg t.d. að fjarlægja lyf sem hefur ekki frásogast úr meltingarvegi, fylgjast með klínísku ástandi og grípa til aðgerða ef klínískt ástand sjúklings krefst. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metformín er blóðskilun. Overulega var unnt að fjarlægja kanaglíflozín með 4 klst. blóðskilun. Ekki er gert ráð fyrir að hægt sé að fjarlægja kanaglíflozín með kviðskilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, í blöndum. ATC-flokkur: A10BD16.

### Verkunarháttur

Vokanamet er blanda tveggja blóðsykurslækkandi lyfja með mismunandi- og samlegðaráhrif til að bæta blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: Kanaglíflozín sem er hemill á natríum glúkósa co-transporter 2 (SGLT2) flutningspróteinið og metformínhýdróklóríð sem tilheyrir flokki bigúaníða.

### **KANAGLÍFLOZÍN**

SGLT2-flutningspróteinið, sem er tjáð í nærpíplum, er ábyrgt fyrir meginhluta endurfrásogs á glúkósa sem hefur útskilist í nýrnaþíplum. Sýnt hefur verið fram á aukið endurfrásog glúkósa frá nýrum hjá sjúklingum með sykursýki, sem getur stuðlað að viðvarandi aukinni glúkósaþéttni í blóði. Kanaglíflozín er virkur SGLT2-hemill til inntöku. Með því að hamla SGLT2 dregur kanaglíflozín úr endurfrásogi glúkósa og lækkar nýrnaþröskuld fyrir glúkósa (RT<sub>G</sub>) og eykur þar með útskilnað glúkósa með því sem dregur úr aukinni glúkósaþéttni í plasma með þessum insúlínóháða verkunarhætti hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Þessi aukning á útskilnaði glúkósa í þvagi vegna SGLT2-hömlunar leiðir einnig til osmótískrar þvagæsingar sem getur lækkað slagbilsþrýsting.

Aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi leiðir til kaloríutaps og þar með lægri líkamsþyngdar eins og hefur komið fram í rannsóknum á sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Sú verkun kanaglífólzíns að auka útskilnað glúkósa í þvag dregur úr glúkósaþéttni í plasma og er insúlínóháð. Í klínískum rannsóknum á kanaglífólzín batnaði starfsemi betafrumna samkvæmt mati á samvægislíkani (homeostasis model assessment; HOMA) fyrir betafrumur og insúlínseyting betafrumna óx, sem svörun eftir blandaða máltíð.

Í 3. stigs rannsókn lækkaði glúkósi meira eftir máltíð þegar 300 mg af kanaglífólzín var gefið einu sinni á sólarhring fyrir máltíð en þegar 100 mg skammtur var gefinn einu sinni á sólarhring. Þessi áhrif 300 mg skammts af kanaglífólzín geta að hluta til verið vegna staðbundinnar hömlunar SGLT1 í þörmum (mikilvægt í flutningi glúkósa í þörmum) sem tengist tímabundinni hárrí þéttni kanaglífólzíns í þörmum áður en lyfið frásogast (kanaglífólzín er vægur hemill á SGLT1 flutningspróteinið). Rannsóknir hafa ekki sýnt fram á vanfrásog glúkósa með kanaglífólzín.

## METFORMÍN

Metformín er bígúaníð með blóðsykurslækkandi áhrif, lækkar bæði grunn og eftirmáltíðar glúkósa í plasma. Það örvar ekki insúlínseytingu og veldur því ekki blóðsykurslækkun.

Verkunarháttur metformíns getur verið þrenns konar:

- með lækkun á glúkósaframleiðslu í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógensundrun
- í vöðva, með því að auka insúlínnaemi og bæta þannig útlæga glúkósa upptöku og nýtingu
- og með því að tefja frásog glúkósa frá þörmum

Metformín örvar glýkógenmyndun í frumum með áhrifum á glýkógensyntasa. Metformín eykur flutningsgetu sértækra glúkósaflutningspróteina í himnum, GLUT-1 og GLUT-4.

Í mönnum hefur metformín góð áhrif á fituefnaskipti, óháð áhrifum þess á blóðsykurshækkun. Sýnt hefur verið fram á þetta við lækningalega skammta í löngum eða frekar löngum klínískum samanburðarrannsóknum: metformín lækkar heildarkólesteról, LDL-C og magn þríglýseríða.

## Lyfhrif kanaglífólzíns

Eftir stakan skammt og endurtekna skammta kanaglífólzíns til inntöku hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 kom skammtaháð lækkun á  $RT_G$  og aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi í ljós. Með upphafsgildi  $RT_G$  u.þ.b. 13 mmól/l kom hámarksbæling í ljós á 24 klst. meðalgildi  $RT_G$  eftir 300 mg sólarhringsskammt í u.þ.b. 4 mmól/l til 5 mmól/l hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í 1. stigs rannsóknum, sem bendir til lítillar hættu á meðferðartengdu blóðsykursfalli. Lækkun  $RT_G$  leiddi til aukins útskilnaðar glúkósa í þvagi hjá sjúklingum með sykursýki 2 sem fengu annaðhvort 100 mg eða 300 mg á sólarhring af kanaglífólzín á bilinu 77 g/sólarhring til 119 g/sólarhring í 1. stigs rannsóknunum, útskilnaður glúkósa í þvagi sem kom fram þýðir tap sem nemur 308 kkal/sólarhring til 476 kkal/sólarhring.  $RT_G$  lækkunin og aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi hélt áfram á 26 vikna skammtatímabili hjá sjúklingar með sykursýki af tegund 2. Miðlungsaukning (yfirleitt < 400 ml til 500 ml) á sólarhringsmagni þvags kom fram sem dró úr á nokkrum meðferðardögum. Útskilnaður þvagsýru með þvagi jókst tímabundið með kanaglífólzín (jókst um 19% frá upphafsgildi á degi 1 og minnkaði síðan í 6% á degi 2 og 1% á degi 13). Þessu fylgdi u.þ.b. 20% viðvarandi lækkun á þéttni þvagsýru í sermi.

## Verkun og öryggi

Samhliða gjöf kanaglífólzíns og metformíns hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki höfðu náð nægilegri stjórn með metformíni annaðhvort einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum.



Ekki hafa verið gerðar neinar klínískar rannsóknir á verkun Vokanamet, samt sem áður var jafngildi Vokanamet metið miðað við samhliðagjöf kanaglíflozín og metformíns gefið heilbrigðum einstaklingum hvort í sinni töflunni.

## KANAGLÍFLÓZÍN

Alls tóku 10.285 sjúklingar með sykursýki tegund 2 þátt í níu tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum á verkun og öryggi til þess að meta áhrif kanaglíflozín á blóðsykursstjórnun, þar á meðal voru 5.151 sjúklingar sem fengu samhliðameðferð með kanaglíflozín og metformín. Sjúklingar sem fengu kanaglíflozín dreifðust milli kynþátta með eftirfarandi hætti: 72% þátttakendanna voru hvítir, 16% asískir, 4% svartir og 8% tilheyrðu öðrum kynþætti. 16% sjúklinga voru af rómönskum uppruna. U.þ.b. 58% sjúklinganna voru karlar. Meðalaldur sjúklinga var 59,6 ár (á bilinu 21 árs til 96 ára), 3.082 sjúklinganna voru  $\geq 65$  ára og 510 sjúklinganna  $\geq 75$  ára. 58% sjúklinganna voru með líkamsþyngdarstuðul (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

### Samanburðarrannsóknir með lyfleysu

Kanaglíflozín var rannsakað sem tvílyfjameðferð með metformíni, tvílyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi, þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi, þrílyfjameðferð með metformíni og píóglítazóni, sem viðbótarmeðferð með insúlíni og sem einlyfjameðferð (tafla 3). Almennt séð var árangur af meðferð með kanaglíflozín klínískt og tölfræðilega marktækur ( $p < 0,001$ ) miðað við lyfleysu með tilliti til blóðsykursstjórnunar, m.a. sykurbundinn blóðrauði (HbA<sub>1c</sub>), hlutfalls sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ , breytingar frá fastandi upphafsgildi glúkósa í plasma og 2 klst. eftir máltíð. Einnig varð lækking á líkamsþyngd og lækking á slagbilsþrýstingi miðað við lyfleysu.

**Tafla 3: Niðurstöður úr klínískum samanburðar rannsóknum með lyfleysu<sup>a</sup>**

<b>Tvílyfjameðferð með metformíni (26 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + metformín</b>		<b>Lyfleysa + metformín (n=183)</b>
	<b>100 mg (n=368)</b>	<b>300 mg (n=367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,94	7,95	7,96
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,79	-0,94	-0,17
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) sem ná HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	88,7	85,4	86,7
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-3,7	-4,2	-1,2
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Þrjúlyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (26 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + metformín og sulfónýlúrealyf</b>		<b>Lyfleysa + metformín og sulfónýlúrealyf (n=156)</b>
	<b>100 mg (n=157)</b>	<b>300 mg (n=156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,13	8,13	8,12
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,85	-1,06	-0,13
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>

<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	93,5	93,5	90,8
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,1	-2,6	-0,7
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Viðbótarmeðferð með insúlíni<sup>d</sup> (18 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + insúlín</b>		<b>Lyfleysa + insúlín (n=565)</b>
	<b>100 mg (n=566)</b>	<b>300 mg (n=587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,33	8,27	8,20
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,63	-0,72	0,01
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	96,9	96,7	97,7
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-1,8	-2,3	0,1
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (97,5% CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

<sup>b</sup> p<0,001 samanborið við lyfleysu.

<sup>c</sup> Á ekki við.

<sup>d</sup> Kanaglíflozín sem viðbótarmeðferð við insúlín (með eða án annarra blóðsykurslækkandi lyfja).

Auk rannsóknanna sem kynntar eru hér að ofan voru niðurstöður varðandi áhrif á blóðsykur, sem fram kom í 18 vikna undirrannsókn á tvílyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi og 26 vikna þrílyfjameðferð með metformíni og píóglítazóni, yfirleitt sambærilegar við niðurstöður annarra rannsókna.

Sérstök rannsókn með samhliðagjöf kanaglíflozíns 50 mg og 150 mg skammta tvisvar sinnum á sólarhring sem tvíþætt meðferð með metformíni sýndi bæði klíniska og tölfræðilega marktækar niðurstöður samanborið við lyfleysu m.t.t. blóðsykurstjórnunar, þ.m.t. HbA<sub>1c</sub>, hundraðshlutfall sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub> < 7%, breytingu frá grunnlínu fastandi plasma glúkósa (FPG) og lækkun líkamsþunga eins og fram kemur í töflu 4.

**Tafla 4: Niðurstöður verkunar frá klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á kanaglíflozín, gefið tvisvar sinnum á sólarhring<sup>a</sup>**

	<b>Kanaglíflozín</b>		<b>Lyfleysa (n=93)</b>
	<b>50 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n=93)</b>	<b>150 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n=93)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,63	7,53	7,66
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,45	-0,61	-0,01
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,44 <sup>b</sup> (-0,637; -0,251)	-0,60 <sup>b</sup> (-0,792; -0,407)	N/A <sup>c</sup>

<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	90,59	90,44	90,37
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,8	-3,2	-0,6
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-3,1; -1,3)	-2,6 <sup>b</sup> (-3,5; -1,7)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Þýðið sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við síðustu mælingu í rannsókn.

<sup>b</sup> p<0,001 samanborið við lyfleysu.

<sup>c</sup> Á ekki við.

<sup>d</sup> p=0,013 samanborið við lyfleysu.

#### Rannsóknir með samanburði við virkt lyf

Kanaglíflozín var borið saman við glímepíríð sem tvílyfjameðferð með metformíni og borið saman við sítaglíptín sem þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (tafla 5). Með kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring í tvílyfjameðferð með metformíni varð sambærileg lækkun á HbA<sub>1c</sub> frá grunnlínugildi og eftir 300 mg varð enn meiri lækkun (p<0,05) á HbA<sub>1c</sub> samanborið við glímepíríð og þannig var sýnt fram á að verkunin er ekki lakari (non-inferiority). Færri sjúklingar sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring (5,6%) og kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring (4,9%) urðu a.m.k. einu sinni fyrir blóðsykursfalli á 52 vikna meðferðartímabili samanborið við hópinn sem fékk glímepíríð (34,2%). Í rannsókn, þar sem samanburður var gerður á kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og sítaglíptíni 100 mg í þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi, var sýnt fram á að verkun kanaglíflozín var ekki lakari (p<0,05) og betra (p<0,05) varðandi lækkun á HbA<sub>1c</sub> miðað við sítaglíptín. Tíðni blóðsykursfalls með kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring var 40,7% og með sítaglíptíni 100 mg 43,2%. Einnig kom fram marktæk lækkun líkamsþyngdar og lækkun slagbilþrýstings samanborið við glímepíríð og sítaglíptín.

**Tafla 5: Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með virkum samanburði<sup>a</sup>**

<b>Samanburður við glímepíríð sem tvílyfjameðferð með metformíni (52 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + metformín</b>		<b>Glímepíríð (aðlagður) + metformín (n=482)</b>
	<b>100 mg (n=483)</b>	<b>300 mg (n=485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,78	7,79	7,83
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,82	-0,93	-0,81
Mismunur miðað við glímepíríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	86,8	86,6	86,6
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-4,2	-4,7	1,0
Mismunur miðað við glímepíríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>Samanburður við sítaglíptín sem þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (52 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín 300 mg + metformín og sulfónýlúrealyf (n=377)</b>		<b>Sítaglíptín 100 mg + metformín og sulfónýlúrealyf (n=378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,12		8,13

Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-1,03	-0,66
Mismunur miðað við sítagliptín (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6	35,3
<b>Líkamsþyngd</b>		
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	87,6	89,6
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,5	0,3
Mismunur miðað við sítagliptín (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

<sup>b</sup> p<0,05.

<sup>c</sup> Á ekki við.

<sup>d</sup> p<0,001.

### Sérstakir sjúklingahópar

Í tveimur rannsóknum sem gerðar voru á sérstökum sjúklingahópum (eldri sjúklingar og sjúklingar í mikilli áhættu varðandi hjarta- og æðasjúkdóma) var kanaglíflozín bætt við hjá sjúklingum sem voru á stöðugri sykursýkismeðferð (mataræði, einlyfjameðferð eða samsett meðferð).

### Aldraðir sjúklingar

Alls 714 sjúklingar  $\geq 55$  ára til  $\leq 80$  ára (227 sjúklingar 65 ára til  $< 75$  ára og 46 sjúklingar 75 ára til  $\leq 80$  ára) með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun á sykursykursýkimeðferð (blóðsykurslækkandi lyf og/eða á sérstöku mataræði ásamt æfingum) tóku þátt í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 26 vikur. Tölfræðilega marktækar (p<0,001) breytingar frá grunnlínugildi HbA<sub>1c</sub> miðað við lyfleysu -0,57% komu fram fyrir 100 mg einu sinni á sólarhring og -0,70% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Fastandi glúkósi í plasma

Í fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu með kanaglíflozín sem einlyfjameðferð eða viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, varð meðalbreyting frá grunnlínugildi fastandi glúkósa -1,2 mmól/l til -1,9 mmól/l fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og -1,9 mmól/l til -2,4 mmól/l fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring miðað við lyfleysu. Þessar lækkanir voru viðvarandi meðferðartímabilið og nálægt hámarki fyrsta meðferðardaginn.

### Glúkósagildi eftir máltíð

Þegar notuð var blönduð máltíð sem álag, dró úr glúkósa eftir máltíð miðað við grunnlínugildi samanborið við lyfleysu eða um -1,5 mmól/l til -2,7 mmól/l fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og -2,1 mmól/l til -3,5 mmól/l fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring þegar kanaglíflozín var gefið sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, vegna lækkunar á þéttni glúkósa fyrir máltíð og vegna minnkaðs glúkósa eftir máltíð.

### Líkamsþyngd

Kanaglíflozín 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhringsem tví- eða þriggjalýfja viðbótarmeðferð með metformíni olli tölfræðilega marktækri lækkun á líkamsþyngd á 26 vikum miðað við lyfleysu. Í tveimur 52 vikna rannsóknum með samanburði við virk lyf, þar sem gerður var samanburður á kanaglíflozín við glimepiríði og sítagliptíni, varð viðvarandi og tölfræðilega marktæk meðaltalslækkun á líkamsþyngd fyrir kanaglíflozín sem viðbótarmeðferð við metformín -4,2% fyrir kanaglíflozín 100 mg og -4,7% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við samsetninguna gímepíríð og metformín (1,0%) og -2,5% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring í samsettri meðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi samanborið við sítagliptín í samsettri meðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (0,3%).

Hjá undirhópi sjúklinga (n=208) úr samanburðarrannsókninni með virku lyfi á tvílyfjameðferð með metformíni, sem fóru í beinþéttimælingu (DXA) og tölvusneiðmynd af kvið (CT) til þess að meta líkamssamsetningu, kom fram að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdarmissis með kanaglífólzíninu var vegna taps á fitumassa þar sem tap innyflafitu og húðkviðfitu var svipað. Í klínískri rannsókn á eldri sjúklingum tóku 211 sjúklingar þátt í undirannsókn á líkamssamsetningu með DXA líkamssamsetningargreiningu. Í ljós kom að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdartaps sem tengdist kanaglífólzíninu voru vegna fitutaps miðað við lyfleysu. Engar þýðingarmiklar breytingar á beinþéttni voru í frauðbeini og skelbeini.

#### Öryggi varðandi hjarta og æða

Fyrirfram ákveðin bráðabrigðasafngreining á meiriháttar hjarta- og æðasjúkdómum var gerð í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum með 9.632 sjúklingum með sykursýki tegund 2, þar á meðal 4.327 sjúklingum (44,9%) með hjarta- og æðasjúkdóm eða í mikilli hættu á hjarta og æðasjúkdómum og sem eru þátttakendur í yfirstandandi hjarta- og æðarannsókn. Áhættuhlutfall fyrir samsettan aðalendapunkt (dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, heilaslag sem leiddi ekki til dauða, hjartadrep sem leiddi ekki til dauða og hvíkul hjartaöng sem krafðist sjúkrahússinnlagnar) fyrir kanaglífólzín (báðir styrkleikar sameinaðir) á móti samanburði við virk lyf og lyfleysu var 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); því voru engar vísbendingar um aukna hættu á hjarta og æðar með kanaglífólzíninu miðað við samanburð. Áhættuhlutfall var svipað fyrir 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhring.

#### Blóðþrýstingur

Greining á fjórum 26 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu (n=2.313) sýndi meðaltalslækkun í slagbilsþrýstingi fyrir kanaglífólzín 100 mg einu sinni á sólarhring -3,9 mmHg og fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring -5,3 mmHg, samanborðið við lyfleysu (-0,1 mmHg) og minni áhrif á þanbilsþrýsting þar sem meðaltalsbreyting fyrir canagliflozin 100 mg einu sinni á sólarhring var -2,1 mmHg og fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring var -2,5 mmHg, samanborðið við lyfleysu (-0,3 mmHg). Ekki var greinanleg breyting á hjartsláttartíðni.

#### Sjúklingar með grunnlínugildi $HbA_{1c}$ > 10% til ≤ 12%

Í undirannsókn á sjúklingum með upphafsgildi  $HbA_{1c}$  > 10% til ≤ 12%, með kanaglífólzín sem einlyfjameðferð, lækkaði  $HbA_{1c}$  miðað við grunnlínugildi (ekki aðlagð að lyfleysu) um -2,13% fyrir kanaglífólzín 100 mg og -2,56% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring.

## METFORMÍN

Í framvirkri, slembiraðaðri rannsókn (UKPDS) hefur verið sýnt fram á langtímaávinning af gaumgæfilegri blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Við greiningu á niðurstöðum fyrir of þunga sjúklinga sem fengu metformín eftir að mataræði eitt sér hafði brugðist kom eftirfarandi í ljós:

- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum fylgikvillum hjá metformínhópi (29,8 tilvik/1.000 sjúklingaár) miðað við mataræði eitt sér (43,3 tilvik/1.000 sjúklingaár),  $p=0,0023$  og miðað við hópana á einlyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu (40,1 tilvik/1.000 sjúklingaár),  $p=0,0034$
- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum dauðsföllum: metformín 7,5 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 12,7 tilvik/1.000 sjúklingaár,  $p=0,017$
- marktækt minni heildarhætta á dauðsföllum í heild: metformín 13,5 tilvik/1.000 sjúklingaár miðað við mataræði eitt sér 20,6 tilvik/1.000 sjúklingaár, ( $p=0,011$ ) og miðað við hópana á einlyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu 18,9 tilvik/1.000 sjúklingaár ( $p=0,021$ )
- marktækt minni heildarhætta á hjartadrepum: metformín 11 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 18 tilvik/1.000 sjúklingaár, ( $p=0,01$ ).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Vokanamet hjá öllum undirhópum barna við sykursýki tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### VOKANAMET

Jafngildisrannsókn sem gerð var á heilbrigðum einstaklingum sýndi að samsettu töflunar af Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg og 150 mg/1.000 mg eru jafngildar og samhliða gjöf af sambærilegum skömmtum af kanaglíflozín og metformíni í hvort í sinni töflunni.

Gjöf Vokanamet 150 mg/1.000 mg með mat sýndi enga breytingu í heildarútsetningu á kanaglíflozín. Engin breyting var á AUC fyrir metformín; samt sem áður minnkaði meðaltals hámarksþéttni metformíns í plasma um 16% þegar gefið með mat. Seinkun á hámarksþéttni í plasma kom fram hjá báðum efnunum (2 klst. fyrir kanaglíflozín og 1 klst. fyrir metformín) þegar gefið eftir máltíð. Þessar breytingar eru ekki taldar klínískt mikilvægar. Þar sem mælt er með því að taka metformín með mat til að draga úr tíðni aukaverkana á meltingarfæri þá er ráðlagt að taka Vokanamet með mat til að draga úr óþægindum í meltingarfærum sem tengjast metformíni.

### KANAGLÍFLÓZÍN

Lyfjahvörf kanaglíflozíns eru í meginatriðum svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki tegund 2. Eftir inntöku á stökum 100 mg og 300 mg skammti hjá heilbrigðum einstaklingum frásogast kanaglíflozín hratt og hámarksplasmaþéttni (miðgildi  $t_{max}$ ) var náð 1 klst. til 2 klst. eftir gefinn skammt.  $C_{max}$  og AUC fyrir kanaglíflozín í plasma jókst í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 50 mg til 300 mg. Lokahelmingunartími ( $t_{1/2}$ ) (sem meðalgildi  $\pm$  staðalfrávik) var  $10,6 \pm 2,13$  klst. fyrir 100 mg og  $13,1 \pm 3,28$  klst. fyrir 300 mg. Jafnvægi var náð eftir 4 daga til 5 daga með skömmtuninni kanaglíflozín 100 mg til 300 mg einu sinni á sólarhring. Lyfjahvörf kanaglíflozíns eru ekki háð tíma og það safnast fyrir í plasma í allt að 36% eftir endurtekna 100 mg og 300 mg skammta.

### Frásog

Meðalgildi heildaraðgengis eftir inntöku kanaglíflozíns er u.þ.b. 65%. Fiturík fæða samhliða gjöf kanaglíflozíns hafði engin áhrif á lyfjahvörf kanaglíflozíns, því má taka kanaglíflozín með mat eða án (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Meðalgildi dreifingarrúmmáls ( $V_d$ ) kanaglíflozíns við jafnvægi var 119 lítrar eftir staka innrennslisgjöf í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum, sem bendir til mikillar dreifingar í vefi. Kanaglíflozín er í miklum mæli bundið próteinum í plasma (99%), aðallega albúminni. Próteinbinding er óháð plasmaþéttni kanaglíflozíns. Ekki er merkjanleg breyting á próteinbindingu í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

### Umbrot

O-glúkúrónering er aðalumbrots- og útskilnaðarleið kanaglíflozíns, sem verður aðallega fyrir glúkúróneringu fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT2B4 í tvö óvirk O-glúkúróníð umbrotsefni. Umbrot kanaglíflozín fyrir tilstilli CYP3A4 (oxun) er minniháttar (u.þ.b. 7%) hjá mönnum.

Í *in vitro* rannsóknum hamlaði kanaglíflozín ekki sýtókróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 né virkjaði CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 við hærri þéttni en við meðferðarskammta. Ekki komu fram klínískt mikilvæg áhrif á CYP3A4 *in vivo* (sjá kafla 4.5).

### Brotthvarf

Eftir inntöku staks skammt af [<sup>14</sup>C] kanaglíflozín hjá heilbrigðum einstaklingum, 41,5%, 7,0% og 3,2% af gefnum geislamerktum skammti fannst í hægðum sem kanaglíflozín, hýdroxýlerað umbrotsefni og *O*-glúkúróníð umbrotsefni, talið í sömu röð. Lifrarþarmahringrás kanaglíflozíns var hverfandi.

U.þ.b. 33% af gefnum geislamerktum skammti skilst út með þvagi, aðallega sem *O*-glúkúróníð umbrotsefni (30,5%). Minna en 1% af skammtinum skilst út sem óbreytt kanaglíflozín í þvagi. Nýrnaúthreinsun 100 mg og 300 mg skammta af kanaglíflozín var á bilinu 1,30 ml/mín. til 1,55 ml/mín.

Úthreinsun kanaglíflozíns er lítil, meðal heildarúthreinsun er u.þ.b. 192 ml/mín. hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf í bláæð.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Lyfjahlöf kanaglíflozíns 200 mg voru metin í einskammta opinni rannsókn og mat lagt á sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi (flokkad samkvæmt CrCl byggt á Cockroft-Gault jöfnunni) borið saman við heilbrigða einstaklinga. Í rannsókninni voru 8 einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl ≥ 80 ml/mín.), 8 einstaklingar með væga skerðingu (CrCl 50 ml/mín. til < 80 ml/mín.), 8 einstaklingar með í meðallagi mikla skerðingu (CrCl 30 ml/mín. til < 50 ml/mín.) og 8 einstaklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) og einnig 8 með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun.

C<sub>max</sub> fyrir kanaglíflozín jókst í meðallagi mikið eða um 13% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 29% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 29% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en ekki hjá sjúklingum sem voru í skilun. Miðað við hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC fyrir kanaglíflozín um u.þ.b. 17% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 63% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 50% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en var svipuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Óverulega er hægt að fjarlægja kanaglíflozín með blóðskilun.

#### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Miðað við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi er hlutfall margfeldis meðaltals C<sub>max</sub> og AUC<sub>∞</sub> fyrir kanaglíflozín 107% og 110%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk A (vægt skert lifrarstarfsemi) og 96% og 111%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk B (meðalskert) lifrarstarfsemi eftir gjöf staks 300 mg skammts af kanaglíflozín. Ekki er talið að þessi munur hafi klíníska þýðingu.

#### *Aldraðir (≥ 65 ára)*

Aldur hafði enga klíníska þýðingu í sambandi við lyfjahlöf kanaglíflozíns byggt á þýðisgreiningu á lyfjahlöfum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

#### *Börn*

Rannsóknir á lyfjahlöfum kanaglíflozíns hjá börnum hafa ekki verið gerðar.

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

#### Lyfjaerfðafræði

Bæði UGT1A9 og UGT2B4 geta orðið fyrir genafjölbreytni. Í samantektargreiningu á klínískum gögnum kom í ljós 26% aukning á AUC fyrir kanaglífólózín hjá UGT1A9\*1/\*3 berum og 18% hjá UGT2B4\*2/\*2 berum. Ekki er gert ráð fyrir að þessi aukna útsetning fyrir kanaglífólózíni skipti máli klínískt. Áhrif þess að vera með hreina arfgerð (UGT1A9\*3/\*3, tíðni < 0,1%) eru líklega greinilegri en hafa ekki verið rannsökuð.

Kyn, kynþáttur/uppruni og líkamsþyngdarstuðull hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf kanaglífólózíns samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

### METFORMÍN

#### Frásög

Eftir skammt til inntöku af metformínhýdróklóríði næst  $C_{max}$  eftir 2,5 klst. ( $t_{max}$ ). Nýting 500 mg eða 850 mg metformínhýdróklóríð töflu er um 50-60% í heilbrigðum einstaklingum. Eftir inntöku var ófrásogað magn sem fannst í hægðum 20-30%.

Eftir gjöf til inntöku er frásög metformíns mettanlegt og ófullkomið. Gengið er út frá að lyfjahvörf metformínfrásogs séu ekki línuleg.

Við venjulega skammta og skammtaáætlanir metformíns næst stöðug plasmabéttni innan 24-48 klst. og er hún yfirleitt undir 1 µg/ml. Í klínískum samanburðarrannsóknum fór  $C_{max}$  ekki yfir 5 µg/ml, jafnvel við hámarksskammta.

Matur dregur úr frásogi metformíns og seinkar því lítillega. Eftir að 850 mg skammtur hafði verið gefinn til inntöku varð vart við 40% lægri hámarksþéttni í plasma, 25% lækkun á AUC og 35 mín. lengri tíma þar til hámarksþéttni í plasma var náð. Ekki er vitað um klínískt vægi þessara niðurstaðna.

#### Dreifing

Próteinbinding í plasma er hverfandi. Metformín fer inní rauðu blóðkornin. Hámarksþéttni í blóði er lægri en hámarksþéttni í plasma og næst um það bil á sama tíma. Rauðu blóðkornin auka sennilega dreifingarárými. Meðal  $V_d$  er á bilinu 63– 276 l.

#### Umbrot

Metformín skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst í mönnum.

#### Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun metformíns er 400 ml/mín. og gefur það til kynna að metformínhýdróklóríð skiljist út með gaukulsíun og píplaseytingu. Eftir skammt til inntöku er sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs um 6,5 klst.

Sé nýrnastarfsemi skert minnkar nýrnaúthreinsun í hlutfalli við kreatínínúthreinsun og lengist því helmingunartími brotthvarfs sem leiðir til hækkaðra gilda metformíns í plasma.

#### Börn

Rannsókn á stökum skammti: Eftir staka skammta af metformínhýdróklóríði 500 mg voru lyfhrifin hjá börnum svipuð þeim sem sáust hjá fullorðnum heilbrigðum einstaklingum.

Rannsókn á endurteknum skömmtum: Upplýsingar einskorðast við eina rannsókn. Eftir endurtekna skammta af 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 7 daga hjá börnum minnkaði hámarks $C_{max}$  um 33%



og  $AUC_{0-t}$  um 40% samanborið við fullorðna einstaklinga með sykursýki sem fengu endurtekna skammta af 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 14 daga. Þetta hefur takmarkað klínískt mikilvægi þar sem aðlögun skammta er einstaklingsbundin og metin út frá blóðsykursstjórnun.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Kanaglíflozín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Engin áhrif af kanaglíflozíninu komu í ljós á frjósemi og frumstig þroska fóstursvísa hjá rottum við útsetningu sem var allt að 19-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Í rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum kom fram seinkun á beinmyndun ristarbeins við altæka útsetningu sem var 73-falt og 19-falt hærrí en klínísk útsetning við 100 mg og 300 mg skammta. Ekki er þekkt hvort hægt sé að rekja seinkun á beinmyndun til áhrifa kanaglíflozíns á kalsíumsamvægi sem sést hjá fullorðnum rottum.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu leiddi kanaglíflozín, sem var gefið kvenrottum frá 6. degi þungunar til 20. dags mjólkurgjafar, til lækkunar á líkamsþyngd hjá karl- og kvenafkvæmum við skammta sem höfðu eiturverkun hjá móður > 30 mg/kg/sólarhring (útsetning  $\geq$  5,9-föld útsetning fyrir kanaglíflozíninu hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt). Eiturverkun hjá móður var bundin við minnkaða líkamsþyngdaraukningu.

Rannsókn á ungum rottum sem fengu kanaglíflozín frá 1. degi til og með 90. dags eftir fæðingu sýndi ekki aukið næmi samanborið við áhrif sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Samt kom útvíkkun nýrnaskjóðu í ljós við mörk um engin merkjanleg áhrif (No Observed Effect Level [NOEL]) við útsetningu sem var 2,4-föld klínísk útsetning við 100 mg skammt og 0,6-föld útsetning við 300 mg skammt og sem gekk ekki að fullu til baka á u.þ.b. 1 mánaðar batatímabili. Varanlegar niðurstöður varðandi nýru hjá ungum rottum má að öllum líkindum rekja til minnkaðrar hæfni nýrans sem er að þroskast til að hafa stjórn á auknu þvagmagni af völdum kanaglíflozíns þar sem starfrænn þroski nýrna hjá rottum heldur áfram í 6 vikur eftir fæðingu.

Kanaglíflozín jók ekki tíðni æxla hjá karl- og kvenmúsum í tveggja ára rannsókn með skömmum sem voru 10, 30 og 100 mg/kg. Stærsti skammturinn 100 mg/kg leiddi til u.þ.b. 14-falds klínísku 300 mg skammts, byggt á AUC útsetningu. Kanaglíflozín jók tíðni millivefsinnseytifruma (Leydig cell) æxla í eista hjá karlrottum eftir alla skammta sem prófaðir voru (10, 30 og 100 mg/kg), minnsti skammturinn 10 mg/kg er u.þ.b. 1,5-faldur klínískur 300 mg skammtur, byggt á AUC útsetningu. Stærri kanaglíflozín skammturinn (100 mg/kg) hjá karl- og kvenrottum jók tíðni krómfíklaæxlis og æxlis í nýrnapiplum. Byggt á AUC útsetningu, eru mörk um engin merkjanleg áhrif (NOEL) 30 mg/kg/sólarhring fyrir krómfíklaæxli og æxli í nýrnapiplum u.þ.b. 4,5-föld útsetning eftir klínískan sólarhringsskammt sem er 300 mg. Byggt á forklínískum og klínískum rannsóknum á verkunarhætti er talið að millivefsinnseytifrumaæxli, æxli í nýrnapiplum og krómfíklaæxli séu sértæk fyrir rottur. Æxli í nýrnapiplum og krómfíklaæxli af völdum kanaglíflozíns hjá rottum virðist vera vegna vanfrásogs kolvetna sem afleiðing hömlunar kanaglíflozíns á SGLT1 í þörmum hjá rottum. Klínískar rannsóknir á verkunarhætti hafa ekki sýnt fram á vanfrásog kolvetna hjá mönnum við skammta kanaglíflozíns sem eru allt að 2-faldur ráðlagður klínískur hámarksskammtur. Millivefsinnseytifrumaæxli tengjast auknu gulbúshormóni, sem þekkt er að taki þátt í myndun millivefsinnseytifrumaæxlis hjá rottum. Í 12 vikna klínískri rannsókn var ekki aukning á öörvuðu gulbúshormóni hjá karlkyns sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglíflozíninu.

## Metformín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

Umhverfismat: Ekki er búist við neinum umhverfisáhrifum við klíniska notkun, hvorki fyrir virka efnið kanaglíflozín né metformín sem eru í Vokanamet.

## Kanaglíflozín/Metformín

Samkvæmt rannsókn sem gerð var á fósturþroska í rottum þá olli metformín (300 mg/kg/sólarhring) vöntun/ófullkominni beinmyndun á meðan kanaglíflozín eitt sér (60 mg/kg/sólarhring) hafði engin áhrif. Þegar kanaglíflozín/metformín var gefið í skammtinum 60/300 mg/kg/sólarhring (gildi útsetningar var 11 og 13 sinnum klínísk útsetning fyrir kanaglíflozín og metformín, talið í sömu röð við skammtana 300/2000 mg) voru áhrifin meira afgerandi samanborið við metformín eitt sér.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi  
Hýprómellulósi  
Natríumkroskarmellósi  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

50 mg/1.000 mg:  
Makrógól 3350  
Pólyvínýlalkóhól  
Talkúm  
Títantvíoxíð (E171)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Rautt járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

HDPE glas með barnalæsingunni, innsigli og rakadrægu efni.  
Glösin innihalda 20 eða 60 filmuhúðaðar töflur.

Pakkningastærðir:

1 x 20 filmuhúðaðar töflur

1 x 60 filmuhúðaðar töflur

180 (3 x 60) filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/918/004 (20 töflur)

EU/1/14/918/005 (60 töflur)

EU/1/14/918/006 (180 töflur)

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. apríl 2014.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglífólózínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglífólózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Taflan er ljósgul, hylkislega, 21 mm að lengd, með hraða losun, filmuhúðuð og merkt með „CM“ á annarri hliðinni og „418“ á hinn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Vokanamet er ætlað fullorðnum 18 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 sem viðbót við mataræði og líkamsþjálfun til að bæta blóðsykursstjórn:

- hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni einu sér
- hjá sjúklingum sem fá hámarksskammt sem þolist af metformíni ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum þar á meðal insúlíni, þegar ekki hefur náðst viðunandi blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 fyrir fyrirbyggjandi gögn um viðbótarmeðferðir)
- hjá sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir með samsettri meðferð með kanaglífólózíni og metformíni í sitt hvorri töflunni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Meðferðarskammtar til blóðsykurslækkunar með Vokanamet eiga að vera einstaklingsbundnir og byggjast á þeirri meðferðaráætlun sem gildir hjá sjúklingi, virkni og þoli og skal nota ráðlagðan dagsskammt sem er 100 mg eða 300 mg af kanaglífólózíni og ekki stærri en ráðlagðan hámarksdagsskammt af metformíni til inntöku.

#### Hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni

Hjá sjúklingum þar sem ekki næst viðunandi stjórn með metformíni einu sér skal upphafsskammtur Vokanamet vera 50 mg af kanaglífólózíni tvisvar sinnum á sólarhring auk skammtsins af metformíni sem þegar er verið að taka eða sem næst viðeigandi meðferðarskammti. Hjá sjúklingum sem þola

Vokanamet sem inniheldur 50 mg af kanaglífólzíní og þurfa bættu blóðsykursstjórnun má auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg af kanaglífólzíní tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

#### Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhlíða gjöf kanaglífólzínis og metformíns

Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhlíða gjöf kanaglífólzínis og metformíns á að hefja gjöf Vokanamet með sama sólarhringsskammti af kanaglífólzíní og metformíní sem þegar er verið að taka eða sem næst viðeigandi meðferðarskammti af metformíní.

Áður en sjúklingurinn skiptir yfir í Vokanamet þarf að huga að aukningu kanaglífólzínis skammts smám saman (bætt við ákjósanlegan skammt af metformíní).

Hjá sjúklingum sem þola Vokanamet sem inniheldur 50 mg af kanaglífólzíní og þurfa bættu blóðsykursstjórnun má íhuga að auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg af kanaglífólzíní.

Gæta skal varúðar þegar Vokanamet skammtur er aukinn úr 50 mg af kanaglífólzíní í 150 mg hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára, sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða öðrum sjúklingum þar sem aukin þvagmyndun í upphafi af völdum kanaglífólzínis skapar áhættu (sjá kafla 4.4). Áður en meðferð með Vokanamet hefst er ráðlagt að leiðrétta ástand sjúklings þegar vísbendingar eru um skert blóðrúmmál (volume depletion) (sjá kafla 4.4).

Þegar Vokanamet er notað sem viðbótarmeðferð með insúlíní eða insúlín seytingarörva (t.d. súlfónýlúrealýf) þarf hugsanlega minni skammt af insúlíní eða insúlín seytingarörva til að draga úr líkum á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir ( $\geq 65$ ára)*

Gæta skal varúðar við notkun Vokanamet með hækkandi aldri þar sem metformín er skilið út að hluta um nýru og aldraðir eru líklegri til að hafa skerta nýrnastarfsemi. Nauðsynlegt er að fylgjast reglulega með nýrnastarfsemi til að koma megi í veg fyrir metformintengda mjólkursýrublóðsýringu, einkum hjá öldruðum. Hafa þarf í huga hættuna á blóðrúmmálsskerðingu sem tengist kanaglífólzíní (sjá kafla 4.3 og 4.4).

##### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Hjá sjúklingum með áætlaðan gækulsfúnarhraða (eGFR) 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> til < 90 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun (CrCl) 60 ml/mín. til < 90 ml/mín. þarf ekki að aðlaga skammta.

Vokanamet á ekki nota hjá sjúklingum með í meðallagi skerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða CrCl < 60 ml/mín.) vegna virka efnisins metformíns (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi*

Vokanamet er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi vegna virka efnisins metformíns (sjá kafla 4.3 og 5.2). Engin klínísk reynsla er af notkun Vokanamet hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi.

##### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Vokanamet hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku

Vokanamet er ætlað til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring með mat til að draga úr aukaverkunum frá meltingarvegi í tengslum við metformín. Töflurnar á að gleypa heilar.

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann um leið og munað er eftir því nema ef nánast er komið að tímasetningu næsta skammts en þá er gleymda skammtinum sleppt og næsti skammtur tekinn á tilætluðum tíma fyrir þann skammt.

#### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- Sykursýkisketónblóðsýring, skert meðvitund (pre-coma) af völdum sykursýki;
- Væg og alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (sjúklingar með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða CrCl < 60 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 4.4);
- Bráðaástand sem getur breytt nýrnastarfsemi, svo sem: vessaþurrð, alvarleg sýking, lost (sjá kafla 4.4);
- Bráður eða langvinnur sjúkdómur sem getur valdið súrefnisskort, svo sem: hjarta- eða öndunarbílun, nýlegt hjartadrep, lost;
- Skert lifrarstarfsemi, bráð áfengiseitrun, áfengissýki (sjá kafla 4.2 og 4.5).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Almennt

Vokanamet hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og því er ekki ráðlagt að nota það hjá þessum sjúklingum.

##### Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring er mjög sjaldgæfur en alvarlegur (há dánartíðni ef ekki er meðhöndlað tafarlaust) efnaskiptakvilli sem getur komið fram vegna uppsöfnunar metformíns. Aðallega hefur verið tilkynnt um tilvik mjólkursýrublóðsýringar hjá sjúklingum á metformíni ef þeir eru með sykursýki og marktæka nýrnabilun. Tíðni mjólkursýrublóðsýringar má og á að lækka með því að leita jafnframt að öðrum tengdum áhættuþáttum, svo sem lélegri stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langri föstu, mikilli áfengisneyslu, skertri lifrarstarfsemi og hvers konar ástandi sem tengist súrefnisskort.

##### *Greining*

Íhuga skal hættuna á mjólkursýrublóðsýringu ef fram koma ósértæk einkenni eins og sinadráttur ásamt meltingartruflunum svo sem kviðverkjum og alvarlegt þröttleysi.

Þessu getur fylgt blóðsýringarmæði, kviðverkir, lágur líkamshiti og dá. Niðurstöður rannsókna er greining á lækkuðu sýrustigi blóðs, laktatgildi í plasma yfir 5 mmól/l og aukið anjónabil og laktat-/pýruvathlutfall. Leiki grunur á efnaskiptablóðsýringu skal hætta meðferð með lyfinu og leggja sjúklinginn inn á sjúkrahús án tafar (sjá kafla 4.9).

Læknar skulu upplýsa sjúklinga um áhættu á og einkenni mjólkursýrublóðsýringar.

##### Nýrnastarfsemi

Þar sem metformín er skilið út um nýru og uppsöfnun metformíns getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar þarf að ákvarða eGFR eða kreatínínúthreinsun áður en meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það:

- að minnsta kosti einu sinni á ári hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi
- að minnsta kosti tvisvar til fjórum sinnum á ári hjá sjúklingum með eGFR (kreatínínúthreinsun) við eðlileg neðrimörk og hjá öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi hjá öldruðum er algeng og án einkenna. Gæta skal sérstakrar varúðar við aðstæður þar sem skerðing getur orðið á nýrnastarfsemi, t.d. við upphaf háþrýstings- eða þvagræsimeðferðar og þegar meðferð hefst með bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID).

### Gjöf jodskuggaefnis

Þegar jodskuggaefni eru gefin í æð við röntgen rannsóknir getur það valdið nýrnabilun. Þetta getur valdið uppsöfnun metformíns sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu. Stöðva á gjöf Vokanamet áður en eða meðan slík rannsókn er gerð og ekki hefja að nýju fyrir en 48 klukkustundum síðar og ekki fyrir en búíð er að endurmeta nýrnastarfsemi og komast að því að hún sé eðlileg (sjá kafla 4.5).

### Skurðaðgerðir

Þar sem Vokanamet inniheldur metformín á að stöðva meðferðina 48 klukkustundum fyrir áformaða skurðaðgerð í svæfingu eða mænu- eða utanbasts deyfingu. Meðferð má ekki hefja að nýju fyrir en 48 klukkustundum síðar eða eftir að sjúklingur hefur hafið fæðuinntöku um munn og ekki fyrir en búíð er að endurmeta nýrnastarfsemi og komast að því að hún sé eðlileg.

### Notkun hjá sjúklingum sem eru í hættu á aukaverkunum sem tengjast skertu blóðrúmmáli (volume depletion)

Vegna verkunarháttar kanaglífólzíns eykst útskilnaður glúkósa með þvagi og við það eykst þvagmyndun (osmotic diuresis), sem getur dregið úr blóðrúmmáli og lækkað blóðþrýsting (sjá kafla 5.1). Aukning aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli (t.d. stöðuhád sundl, réttstöðulágþrýstingur eða lágþrýstingur) var algengari eftir 300 mg skammt og komu oftast fram fyrstu þrjú mánuðina (sjá kafla 4.8) í klínískum samanburðarrannsóknum með kanaglífólzín.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá blóðþrýstingsfall af völdum kanaglífólzíns, t.d. sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúklingum sem eru á blóðþrýstingslækkandi meðferð og með sögu um lágþrýsting, sjúklingum sem nota þvagræsilyf eða öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára) (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Vegna blóðrúmmálsskerðingar sást yfirleitt lítilsháttar meðallækkun á eGFR fyrstu 6 vikur meðferðar með kanaglífólzín. Hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir frekari minnkun á blóðrúmmáli eins og lýst er hér að ofan varð stundum meiri lækkun á eGFR ( $> 30\%$ ), sem gekk síðan til baka og varð sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð með kanaglífólzín (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja á sjúklingum að greina frá einkennum blóðrúmmálsskerðingar. Ekki er mælt með notkun kanaglífólzíns hjá sjúklingum sem nota hávirkni þvagræsilyf (loop diuretics) (sjá kafla 4.5) eða sem eru með vökvaskort, t.d. vegna bráðasjúkdóms (eins og sjúkdóms í meltingarfærum).

Hjá sjúklingum sem fá Vokanamet og fá viðbótarkvilla sem geta leitt til blóðrúmmálsskerðingar (eins og sjúkdómur í meltingarfærum), er ráðlagt að fylgjast náið með blóðrúmmáli (t.d. almenn skoðun, blóðþrýstingsmælingar, rannsóknarstofupróf svo sem mat á nýrnastarfsemi) og blóðsöltum. Hugsanlega þarf að gera tímabundið hlé á meðferð með Vokanamet hjá sjúklingum ef blóðrúmmál skerðist á meðan þeir eru á meðferð með Vokanamet þar til það hefur verið leiðrétt. Ef hlé er gert á meðferð skal íhuga að mæla blóðsykur oft.

### Ketónblóðsýring vegna sykursýki

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar vegna sykursýki, m.a. lífshættulegum tilvikum, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT2 hemlum þ.á.m. kanaglífólzín. Í þó nokkrum þessara tilfella voru einkennin ódægigerð

með aðeins miðlungs aukningu á blóðsykri, undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af kanaglíflozíní auka líkur á ketónblóðsýringu.

Hafa þarf í huga hættu á ketónblóðsýringu vegna sykursýki ef ósértæk einkenni eins og ógleði, uppköst, lysterleysi, kviðverkur, óhemjumikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvenjuleg þreyta eða syfja kemur fram. Strax og einkennin koma fram á að meta sjúklinginn með tilliti til ketónblóðsýringar, óháð blóðsykursgildum.

Ef grunur eða staðfesting er á ketónblóðsýringu á tafarlaust að hætta meðferð með Vokanamet.

Gera á hlé á meðferð hjá sjúklingum sem eru inniliggjandi vegna stórrar skurðaðgerðar eða vegna bráðra alvarlegra veikinda. Í báðum tilvikum má hefja meðferð með Vokanamet á ný þegar ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð með Vokanamet er hafin þarf að hafa í huga þætti í sögu sjúklings sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Sjúklingar sem geta verið í aukinni hættu á ketónblóðsýringu eru m.a. sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lítið magn C-peptíða eða mótefnatengd sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóm sem veldur takmarkaðri fæðuinntöku eða alvarlegri vökvaþurrð, sjúklingar þar sem insúlínskammtar hafa verið minnkaðir og sjúklingar í aukinni insúlínþörf vegna bráðra veikinda, skurðaðgerðar eða áfengismisnotkunar. SGLT2 hemla á að nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er mælt með að meðferð með SGLT2 hemlum sé hafin á ný hjá sjúklingum sem hafa fengið ketónblóðsýringu við meðferð með SGLT2 hemlum nema ef annar greinilegur áhættuþáttur er þekktur og ráðin hefur verið bót á honum.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kanaglíflozínís hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota Vokanamet til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda til að ketónblóðsýring sé algeng hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 sem fá meðferð með SGLT2 hemlum.

### Aukin blóðkornaskil

Aukin blóðkornaskil (haematocrit) komu fram við meðferð með kanaglíflozíní (sjá kafla 4.8). Þess vegna skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem þegar eru með aukin blóðkornaskil.

### Aldraðir (≥ 65 ára)

Meiri hætta getur verið á blóðrúmmálsskerðingu hjá öldruðum sjúklingum, líkur eru á að þeir noti þvagræsilyf og séu með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára sem fengu meðferð með kanaglíflozíní var greint frá aukinni tíðni aukaverkana sem tengjast blóðrúmmálsskerðingu (t.d. stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur). Einnig var greint frá aukinni skerðingu á eGFR hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Sveppasýkingar í kynfærum

Í klínískum rannsóknum var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum hjá konum og húfubólgu (balanitis) eða reðurhúfu- og forhúðarbólga hjá körlum, sem er í samræmi við verkunarhátt natríum glúkósa co-transporter 2 (SGLT2) hömlunar með auknum útskilnaði glúkósa með þvagi (sjá kafla 4.8). Meiri líkur voru á sýkingum hjá kven- og karlkyns sjúklingum með sögu um sveppasýkingar í kynfærum. Húfubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga kom aðallega fram hjá óumskornum karlkyns sjúklingum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþröng og



stundum var umskurður gerður. Meirihluti sveppasykinga í kynfærum var meðhöndlaður með staðbundnu sveppalyfi, annaðhvort sem var ávísað af heilbrigðisstarfsmanni eða sjálfmeðhöndlað, meðan á áframhaldandi meðferð með Vokanamet stóð.

### Hjartabilun

Reynsla hjá NYHA (New York Heart Association) flokki III er takmörkuð og engin reynsla er úr klínískum rannsóknum með kanaglíflozín hjá NYHA flokki IV.

### Greining á þvagi

Vegna verkunarmáta kanaglíflozíns mælast sjúklingar sem taka lyfið jákvæðir fyrir glókósa í þvagi.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum fyrir Vokanamet hafa ekki verið gerðar; þó hafa slíkar rannsóknir verið gerðar á hvoru virku efni fyrir sig (kanaglíflozín og metformín). Samhliða lyfjagjöf kanaglíflozíns (300 mg einu sinni á sólarhring) og metformíns (2000 mg einu sinni á sólarhring) hafði ekki marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörfin, hvorki fyrir kanaglíflozín né metformín.

## **KANAGLÍFLÓZÍN**

### Lyfhrifa milliverkanir

#### *Þvagræsilyf*

Kanaglíflozín getur aukið áhrif þvagræsilyfja og getur aukið hættu á vessapurrd og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

EKKI er mælt með notkun kanaglíflozíns hjá sjúklingum sem fá hávirkni þvagræsilyf (loop-diuretics).

#### *Insúlín og insúlín seytingarörvar*

Insúlín og insúlín seytingarörvar, eins og súlfónýlúrealyf, geta valdið blóðsykursfalli. Því getur þurft minni skammta af insúlíni eða insúlín seytingarörva til að draga úr hættu á blóðsykursfalli þegar þau eru notuð samhliða Vokanamet (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Lyfjahvarfa milliverkanir

#### *Áhrif annarra lyfja á kanaglíflozín*

Umbrot kanaglíflozíns eru aðallega með glúkúrónsamtingingu fyrir tilstilli UDP glúkúrónósýl transferasa 1A9 (UGT1A9) og 2B4 (UGT2B4). Kanaglíflozín flyst fyrir tilstilli P-glykópróteins (P-gp) og próteins sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (breast cancer resistant protein (BCRP)).

Ensímverkjar (eins og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*], rífampicín, barbitúröt, phenýtóín, karbamazepín, rítónavír, efavírenz) geta stuðlað að minni útsetningu fyrir kanaglíflozín. Þegar kanaglíflozín var gefið ásamt rífampicíni (virkjar ýmissa virkra flutnings- og lyfjaumbrotsensíma), dró um 51% úr altækri útsetningu (flatarmál undir þétniferli, AUC) fyrir kanaglíflozín og 28% úr hámarksþétni ( $C_{max}$ ). Þessi minnkaða útsetning fyrir kanaglíflozín getur dregið úr verkun.

Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem verkjar bæði UGT ensím og flutningsprótein samhliða kanaglíflozín, þarf að fylgjast með blóðsykursstjórnun til þess að meta hvort svörun við kanaglíflozín sé fullnægjandi. Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem verkjar UGT ensím samhliða kanaglíflozín, má íhuga að auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg tvisvar á sólarhring ef sjúklingar þola vel kanaglíflozín 50 mg tvisvar á sólarhring og þarfnast frekari blóðsykursstjórnunar (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Kólestyrámín getur mögulega minnkað útsetningu fyrir kanaglíflozín. Taka skal kanaglíflozín a.m.k. 1 klst. fyrir eða 4-6 klst. eftir notkun gallsýrubindiefnis til að lágmarka hugsanlega truflun á frásogi þeirra.

Rannsóknir á milliverkunum benda til að lyfjahvörf kanaglíflozíns breytist ekki vegna metformíns, hýdróklórótíazíðs, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradíól og levónorgestról), cíklósporíns og/eða próbenecíðs.

#### Áhrif kanaglíflozíns á önnur lyf

##### *Digoxín*

Gjöf kanaglíflozíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 7 daga ásamt stökum 0,5 mg skammti af digoxíni, fylgt eftir með 0,25 mg daglega í 6 daga jók AUC um 20% og  $C_{max}$  um 36% fyrir digoxín líklega vegna hömlunar á P-gp. Sýnt hefur verið fram á að kanaglíflozín hamlar P-gp *in vitro*. Fylgjast á með sjúklingum sem fá digoxín eða aðra hjartaglykósíða (t.d. digítosín) eins og við á.

##### *Dabigatran*

Áhrif samhliða notkunar með kanaglíflozín (vægur P-gp hemill) á dabigatran etexílat (P-gp hvarfefni) hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem þéttni dabigatrans getur aukist þegar kanaglíflozín er til staðar, skal viðhafa eftirlit (fylgjast með merki um blæðingar eða blóðleysi) þegar dabigatran er gefið samhliða kanaglíflozín.

##### *Simvastatín*

Gjöf kanaglíflozíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 6 daga ásamt stökum 40 mg skammti af simvastatíni (CYP3A4 hvarfefni) jók AUC um 12% og  $C_{max}$  um 9% fyrir simvastatín og 18% aukning á AUC og 26% aukning á  $C_{max}$  fyrir simvastatínsýru. Ekki er gert ráð fyrir að aukning á útsetningu fyrir simvastatíni og simvastatínsýru skipti máli klínískt.

Ekki er hægt að útiloka hömlun á próteini sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (BCRP) af völdum kanaglíflozíns í þörmum og því getur útsetning fyrir lyfjum sem flytjast fyrir tilstilli BCRP verið aukin, t.d. ákveðin statín eins og rósúvastatín og nokkur krabbameinslyf.

Í rannsóknum á milliverkunum hafði kanaglíflozín við stöðuga þéttni engin klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf metformíns, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradíól og levónorgestról), glíbenklamíðs, paracetamóls, hýdróklórótíazíðs eða warfaríns.

#### Áhrif lyfs á rannsóknaniðurstöður

##### 1,5-AG greining

Aukning í útskilnaði glúkósa með þvagi samhliða notkun kanaglíflozíns getur ranglega sýnt lægri gildi 1,5-anhýdróglúcitól (1,5-AG) og gert mælingu 1,5-AG óáreiðanlega við mat á blóðsykursstjórnun. Því á ekki að nota 1,5-AG greiningu til að meta blóðsykursstjórnun sjúklinga sem nota Vokanamet. Fyrir frekari upplýsingar er ráðlegt að hafa samband við framleiðanda 1,5-AG greiningarprófsins.

#### **METFORMÍN**

##### Samsetning ekki ráðlögð

##### Alkóhól

Aukin hættu er á mjólkursýrublóðsýringu þegar um er að ræða bráða áfengiseitrun (einkum ef um er að ræða fastandi ástand, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi) vegna virka efnisins metformíns sem er í Vokanamet (sjá kafla 4.4). Forðast á áfengisneyslu og lyf sem innihalda alkóhól.

##### Joðskuggaefni

Þegar joðskuggaefni eru gefin í æð við geislagreiningu getur það leitt til nýrnabilunar sem veldur uppsöfnun metformíns og hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Þess vegna á að stöðva gjöf Vokanamet

áður en eða á meðan slík greining er gerð og ekki á að hefja hana að nýju fyrr en 48 klukkustundum síðar og ekki fyrr en þú er að endurmeta nýrnastarfsemi og komast að því að hún sé eðlileg (sjá kafla 4.4).

#### Katjónaflutningskerfi

Milliverkun getur átt sér stað við samtímis gjöf lyfja sem eru skilin út í nýrnáplum með katjónaflutningskerfum (t.d. címetidín) og metformíns vegna samkeppni um nýrnápluflutningskerfið. Í rannsókn sem gerð var á 7 heilbrigðum sjálfboðaliðum var sýnt fram á að þegar címetidín var gefið 400 mg tvisvar á sólarhring, jók það AUC fyrir metformín um 50% og hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) um 81%. Þess vegna á að íhuga náðið eftirlit með blóðsykursstjórnun, aðlögun skammta á ráðlögðu skammtabili og breytingar á sykursýkismeðferð þegar lyf sem eru skilin út í nýrnáplum með katjónaflutningskerfinu eru gefin samhliða (sjá kafla 4.4 and 5.1).

#### Samsetningar sem kalla á varúðarreglur við notkun

Sykursterar (sem gefnir eru til inntöku og staðbundið), beta-2-örvar og þvagræsilyf hafa áhrif til hækkunar blóðsykurs. Upplýsa á sjúklinginn um þetta og auka tíðni eftirlits með blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar, þegar slík lyf eru annars vegar. Ef þurfa þykir á að aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfsins meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar henni lýkur.

Vegna hugsanlegrar minnkunar nýrnastarfsemi geta þvagræsilyf (einkum hávirkni þvagræsilyf (loop diuretics)) aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu í tengslum við metformín.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun kanaglíflozíns eins sér eða Vokanamet á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Takmarkað magn upplýsinga bendir til þess að ekki séu tengsl á milli notkunar á metformíni á meðgöngu og hættu á meðfæddri vansköpun. Dýrarrannsóknir með metformíni benda ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Vokanamet á meðgöngu. Hætta á meðferð með Vokanamet þegar ljóst er að þungun hefur orðið.

#### Brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á mjólkandi dýrum varðandi virk efni Vokanamet í sameiningu. Ekki er vitað hvort kanaglíflozín og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturefnafræði hjá dýrum sýna að kanaglíflozín/umbrotsefni skiljast út í mjólk og sýna auk þess fram á lyfjafræðileg áhrif á ungvíði á spena og ungar rottur sem útsettar eru fyrir kanaglíflozíni. (sjá kafla 5.3). Metformín skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Vokanamet á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

#### Frjósemi

Áhrif Vokanamet á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð. Dýrarrannsóknir sýndu hvorki fram á áhrif kanaglíflozíns né metformíns á frjósemi (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Vokanamet hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður á sjúklingur að vera vakandi fyrir hættu á blóðsykursfalli þegar Vokanamet er notað sem

viðbótarmeðferð við insúlín eða insúlín seytingarörva og fyrir aukinni hættu á aukaverkunum sem tengjast skerðingu blóðrúmmáls, eins og stöðuháðu sundli (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

#### 4.8 Aukaverkanir

##### KANAGLÍFLÓZÍN

##### Samantekt um öryggi lyfs

Öryggi kanaglífólózíns var metið hjá 10.285 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, m.a. hjá 5.151 sjúklingum sem fengu kanaglífólózín samhliða metformíni. Auk þess var framkvæmd 18 vikna tvíblind 2. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu á 279 sjúklingum þar sem skammtur var gefinn tvisvar sinnum á sólarhring (kanaglífólózín 50 mg eða 150 mg sem viðbótarmeðferð við metformín 500 mg) og þar sem 186 sjúklingar voru meðhöndlaðir með kanaglífólózíni sem viðbótarmeðferð við metformín.

Aðalmat á öryggi og þoli fór fram í samantektargreiningu (n=2.313) á fjórum 26 vikna klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð með metformíni, metformíni og súlfónýlúrealyfi, og metformíni og píóglítazóni). Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð voru blóðsykursfall þegar insúlín eða súlfónýlúrealyf voru einnig notuð, hvítveppasýking í leggöngum og sköpum, þvagfærasýking og of mikil eða tíð þvaglát. Aukaverkanir sem urðu til þess að  $\geq 0,5\%$  allra sjúklinga sem fengu kanaglífólózín þurftu að hætta meðferð í þessum rannsóknnum voru hvítveppasýking í leggöngum og sköpum (0,7% kvenkyns sjúklinga) og húfubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga (0,5% karlkyns sjúklinga). Viðbótargreining á öryggi (m.a. langtímaupplýsingar) úr niðurstöðum allrar kanaglífólózín áætlunarinnar (rannsóknir með lyfleysu og með virkum samanburði) var gerð til þess að meta aukaverkanir sem greint var frá til þess að skilgreina aukaverkanirnar (sjá töflu 1) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

##### Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanirnar í töflu 1 byggjast á sameinaðri greiningu úr fjórum 26 vikna samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (n=2.313) sem lýst er hér fyrir ofan. Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar við notkun kanaglífólózíns um allan heim eftir markaðssetningu eru einnig taldar upp í töflunni. Aukaverkanirnar hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærum. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 1: Tafla með lista yfir aukaverkanir (MedDRA) úr samanburðarrannsóknnum með lyfleysu<sup>a</sup> og við notkun eftir markaðssetningu**

Líffæri Tíðni	Aukaverkun
<i>Efnaskipti og næring</i>	
Mjög algengar	Blóðsykursfall þegar insúlín eða súlfónýlúrealyf eru einnig notuð
Sjaldgæfar	Vessaþurrð*
Mjög sjaldgæfar	Ketónblóðsýring vegna sykursýki**
<i>Taugakerfi</i>	
Sjaldgæfar	Stöðuháð sundl*, yfirlíð*
<i>Æðar</i>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur*, réttstöðulágþrýstingur*

<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Hægðatregða, þorsti <sup>b</sup> , ógleði
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Útbrot <sup>c</sup> , ofsakláði
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisbjúgur <sup>d</sup>
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Sjaldgæfar	Beinbrot <sup>e</sup>
<b>Nýru og þvafæri</b>	
Algengar	Of mikil eða tíð þvaglát <sup>f</sup> , þvagfærasýking (tilkynnt hefur verið um nýra- og skjóðubólgu og þvagsýklasótt eftir markaðssetningu)
Sjaldgæfar	Nýrnabilun (aðallega í sambandi við skert blóðrúmmál)
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Mjög algengar	Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum <sup>**g</sup>
Algengar	Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga <sup>**h</sup>
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Blóðfituröskun (dyslipidemia) <sup>i</sup> , aukin blóðkornaskil (hematocrit) <sup>**j</sup>
Sjaldgæfar	Aukið kreatínín í blóði <sup>**k</sup> , aukið þvagefni í blóði <sup>**l</sup> , aukið kalíum í blóði <sup>**m</sup> , aukið fosfat í blóði <sup>n</sup>

\* Tengjast blóðrúmmálsskerðing, sjá kafla 4.4.

\*\* Sjá kafla 4.4.

<sup>a</sup> Upplýsingar um öryggi úr nokkrum lykilrannsóknum (m.a. rannsóknir á sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi; eldri sjúklingum [≥ 55 ára til ≤ 80 ára], sjúklingum í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum) voru yfirleitt í samræmi við aukaverkanirnar í töflunni.

<sup>b</sup> Þorsti felur í sér þorsta, munnþurrk og ofurþorsta.

<sup>c</sup> Útbrot fela í sér roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, nabbaútbrot, kláðaútbrot, graftarbólguútbrot og blöðruútbrot.

<sup>d</sup> Byggt á reynslu af notkun kanaglíflozín eftir markaðssetningu.

<sup>e</sup> Tilkynnt var um beinbrot, 0,7% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 0,6% fyrir kanaglíflozín 300 mg, samanborið við 0,3% fyrir lyfleysu. Fyrir frekari upplýsingar sjá kafla um beinbrot hér fyrir neðan.

<sup>f</sup> Ofsamiga eða aukin þvaglátatíðni felur í sér ofsamigu, aukna þvaglátatíðni, skyndilega þvaglátapörf, næturþvaglát og aukið þvagmagn.

<sup>g</sup> Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum tekur til, sveppasýkingu í leggöngum og sköpum, skapa- og leggangabólgu, sýkingu í leggöngum, skapabólgu og sveppasýkingu í kynfærum.

<sup>h</sup> Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga tekur til húfubólgu, reðurhúfu- og forhúðarbólgu, hvítsveppahúfubólgu og sveppasýkingu í kynfærum.

<sup>i</sup> Meðalprósentaaukning frá upphafsgildum fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg á mótí lyfleysu voru heildarkólesteról 3,4% og 5,2% á mótí 0,9%; HDL-kólesteról 9,4% og 10,3% á mótí 4,0%; LDL-kólesteról 5,7% og 9,3% á mótí 1,3%; non-HDL-kólesteról 2,2% og 4,4% á mótí 0,7%; þríglyseríð 2,4% og 0,0% á mótí 7,6%.

<sup>j</sup> Meðalbreytingar frá upphafsgildum á blóðkornaskilum voru 2,4% og 2,5% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,0% fyrir lyfleysu.

<sup>k</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kreatíníni voru 2,8% og 4,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.

<sup>l</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á þvagefni í blóði voru 17,1% og 18,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 2,7% fyrir lyfleysu.

<sup>m</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kalíum í blóði voru 0,5% og 1,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,6% fyrir lyfleysu.

<sup>n</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á fosfati í sermi voru 3,6% og 5,1% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### Aukaverkanir sem tengjast skertu blóðrúmmáli

Í sameinaðri greiningu á fjórum 26 vikna samanburðar rannsóknum með lyfleysu var tíðni allra aukaverkana sem tengdust skertu blóðrúmmáli (t.d. stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur, vessaþurrð og yfirlið) 1,2% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 1,3% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 1,1% fyrir lyfleysu. Tíðnin fyrir kanaglíflozín í tveimur samanburðarrannsóknum með virku lyfi var svipuð og hjá samanburðarlyfjunum.

Í sérstakri rannsókn á hjarta og æðum voru sjúklingarnir yfirleitt eldri og tíðni kvilla tengdum sykursýki hærri, tíðni aukaverkana sem tengdust skertu blóðrúmmáli var 2,8% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 4,6% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 1,9% fyrir lyfleysu.

Til þess að meta áhættuþætti þessara aukaverkana var gerð stærri sameinuð greining (N=9.439) með sjúklingum úr átta 3. stigs samanburðarrannsóknum m.a. með báðum styrkleikum kanaglíflozíns. Í þessari sameinuðu greiningu var yfirleitt hærri tíðni þessara aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu hávirkni þvagræsilyf, sjúklingum með upphafsgildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> og sjúklingum ≥ 75 ára. Hjá sjúklingum á hávirkni þvagræsilyfjum var tíðnin 3,2% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 8,8% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 4,7% hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum með grunnlínugildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun (CrCl) 30 til < 60 ml/mín. var tíðnin 4,8% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 8,1% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 2,6% hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára var tíðnin 4,9% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 8,7% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 2,6% hjá viðmiðunarhópnum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Í sérstöku hjarta- og æðarannsókninni og stóru sameinuðu greiningunni, var ekki aukinn fjöldi sem þurfti að hætta meðferð með kanaglíflozíni vegna aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli og alvarlegum aukaverkunum tengdum blóðrúmmálsskerðingu.

### Blóðsykursfall í viðbótarmeðferð með insúlíni eða insúlín seytingarörvum

Tíðni blóðsykursfalls var lítil (u.þ.b. 4%) hjá meðferðarhópnum, þar á meðal lyfleysuhópnum, í einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með metformíni. Þegar kanaglíflozíni var bætt við insúlínmeðferð kom blóðsykursfall fram hjá 49,3% sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 48,2% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring, og 36,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu og verulegt blóðsykursfall kom fram hjá 1,8% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 2,7% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 2,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þegar kanaglíflozíni var bætt við meðferð með súlfónýlúrealyfi kom blóðsykursfall fram hjá 4,1% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 12,5% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring, og 5,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.2 og 4.5).

### Sveppasýking í kynfærum

Greint var frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum (m.a. leggangabólgu og sveppasýkingu í leggöngum og sköpum) hjá 10,4% og 11,4% kvenkyns sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring, samanborið við 3,2% kvenkyns sjúklinga sem fengu lyfleysu. Oftast var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum fyrstu fjóra mánuði kanaglíflozín meðferðar. Hjá kvenkyns sjúklingum sem fengu kanaglíflozín fengu 2,3% fleiri en eina sýkingu. Alls hættu 0,7% allra kvenkyns sjúklinga meðferð með kanaglíflozíni vegna hvítsveppasýkingar í leggöngum og sköpum (sjá kafla 4.4).

Greint var frá hvítsveppahúfubólgu eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu hjá 4,2% karlkyns sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 3,7% þeirra sem fengu kanaglíflozín 300 mg

einu sinni á sólarhring, samanborið við 0,6% karlkyns sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá karlkyns sjúklingum sem fengu kanaglífólzín fengu 0,9% fleiri en eina sýkingu. Alls hættu 0,5% karlkyns sjúklinga meðferð með kanaglífólzín vegna hvítsveppahúfubólgu eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþröng og stundum var umskorið í kjölfarið (sjá kafla 4.4).

#### Þvagfærasýkingar

Algengara var að greint væri frá þvagfærasýkingu eftir kanaglífólzín 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhring (5,9% á móti 4,3%) samanborið við 4,0% fyrir lyfleysu. Flestar sýkingarnar voru vægar eða í meðallagi og ekki var aukin tíðni á alvarlegum aukaverkunum. Sjúklingar svöruðu hefðbundinni meðferð meðan þeir héldu áfram á kanaglífólzín meðferð.

#### Beinbrot

Í rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum, þar sem þátttakendur voru 4.327 sjúklingar með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómi, var algengi beinbrota 1,6, 1,6 og 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar fyrir kanaglífólzín 100 mg, kanaglífólzín 300 mg og lyfleysu, talið í sömu röð, þar sem munur varðandi brot kom fyrst fram á fyrstu 26 vikum meðferðar. Í öðrum rannsóknum á sykursýki tegund 2 með kanaglífólzín, þar sem u.þ.b. 5.800 almennir sjúklingar með sykursýki tóku þátt kom ekki fram neinn munir á hættu á brotum samanborið við viðmiðunarhóp. Kanaglífólzín hafði ekki skaðleg áhrif á beinþéttni eftir meðferð í 104 vikur.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir (≥ 65 ára)

Í samantektargreiningu á átta samanburðarrannsóknum með lyfleysu og með virkum lyfjum var öryggi hjá öldruðum sjúklingum yfirleitt í samræmi við öryggi hjá yngri sjúklingum. Hærrí tíðni aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli (eins og stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur) kom fram hjá sjúklingum ≥ 75 ára, með tíðninni 4,9% fyrir kanaglífólzín 100 mg einu sinni á sólarhring, 8,7%, fyrir kanaglífólzín 300 mg einu sinni á sólarhring og 2,6% fyrir viðmiðunarhóp. Greint var frá lækkun eGFR (-3,6% og -5,2%) með kanaglífólzín 100 mg og kanaglífólzín 300 mg samanborið við viðmiðunarhóp (-3,0%) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Metformín

Í töflu 2 koma fram aukaverkanir flokkaðar eftir líffærum og tíðni sem skráðar voru hjá sjúklingum sem fengu metformín sem einlyfjameðferð og sem komu ekki fram hjá sjúklingum sem fengu kanaglífólzín. Tíðniflokkar byggjast á upplýsingum úr samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir metformín.

**Tafla 2: Tíðni aukaverkana af metformíni samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu**

Líffæri Tíðni	Aukaverkun
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Mjólkursýrublóðsýring, B <sub>12</sub> vítamínskortur
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Truflun á bragðskyni
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	Einkenni frá meltingarfærum <sup>b</sup>
<b>Húð og undirhúð</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Hörundsroði, kláði, ofsakláði
<b>Lifur og gall</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Óeðlileg gildi úr lifrarprófum, lifrabólga

<sup>a</sup> Langtíma meðferð með metformíni hefur tengst minna frásogi B<sub>12</sub> vítamíns sem getur örsjaldan valdið klínískt marktækum B<sub>12</sub> vítamínskorti (t.d. risakímfrumublóðleysi (megaloblastic anaemia)).

<sup>b</sup> Einkenni frá meltingarfærum svo sem ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkur og lystarleysi koma oftast fyrir í upphafi meðferðar og ganga yfirleitt til baka af sjálfu sér.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

### Kanaglíflozín

Stakir skammtar allt að 1.600 mg af kanaglíflozín hjá heilbrigðum einstaklingum og kanaglíflozín 300 mg tvisvar á sólarhring í 12 vikur hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 þöldust yfirleitt vel.

### Metformín

Blóðsykursfall hefur ekki komið fram með skammti af metformínhýdróklóríði allt að 85 g þrátt fyrir að mjólkursýrublóðsýring hafi komið fyrir við slíkar aðstæður. Mjög mikil ofskömmun metformíns eða samhliða hætta getur valdið mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring kallar á tafarlausa læknaaðstoð og sjúkrahúsinnlögn. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metformín er blóðskilun.

### Meðferð

Ef til ofskömmunar Vokanamet kemur er stuðningsmeðferð skynsamleg t.d. að fjarlægja lyf sem hefur ekki frásogast úr meltingarvegi, fylgjast með klínísku ástandi og grípa til aðgerða ef klínískt ástand sjúklings krefst. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metformín er blóðskilun. Overulega var unnt að fjarlægja kanaglíflozín með 4 klst. blóðskilun. Ekki er gert ráð fyrir að hægt sé að fjarlægja kanaglíflozín með kviðskilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, í blöndum. ATC-flokkur: A10BD16.

### Verkunarháttur

Vokanamet er blanda tveggja blóðsykurslækkandi lyfja með mismunandi- og samlegðaráhrif til að bæta blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: Kanaglíflozín sem er hemill á natríum glúkósa co-transporter 2 (SGLT2) flutningspróteinið og metformínhýdróklóríð sem tilheyrir flokki bígúaníða.

### **KANAGLÍFLOZÍN**

SGLT2-flutningspróteinið, sem er tjáð í nærpíplum, er ábyrgt fyrir meginhluta endurfrásogs á glúkósa sem hefur útskilist í nýrnarpíplum. Sýnt hefur verið fram á aukið endurfrásog glúkósa frá nýrum hjá sjúklingum með sykursýki, sem getur stuðlað að viðvarandi aukinni glúkósaþéttni í blóði. Kanaglíflozín er virkur SGLT2-hemill til inntöku. Með því að hamla SGLT2 dregur kanaglíflozín úr endurfrásogi glúkósa og lækkar nýrnaþröskuld fyrir glúkósa (RT<sub>G</sub>) og eykur þar með útskilnað glúkósa með því sem dregur úr aukinni glúkósaþéttni í plasma með þessum insúlínóháða verkunarhætti hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Þessi aukning á útskilnaði glúkósa í þvagi vegna SGLT2-hömlunar leiðir einnig til osmótískrar þvagræsingar sem getur lækkað slagbilsþrýsting.



Aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi leiðir til kaloríutaps og þar með lægri líkamsþyngdar eins og hefur komið fram í rannsóknum á sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Sú verkun kanaglíflozíns að auka útskilnað glúkósa í þvag dregur úr glúkósaþéttni í plasma og er insúlínóháð. Í klínískum rannsóknum á kanaglíflozíni batnaði starfsemi betafrumna samkvæmt mati á samvægislíkani (homeostasis model assessment; HOMA) fyrir betafrumur og insúlínseyting betafrumna óx, sem svörun eftir blandaða máltíð.

Í 3. stigs rannsókn lækkaði glúkósi meira eftir máltíð þegar 300 mg af kanaglíflozíni var gefið einu sinni á sólarhring fyrir máltíð en þegar 100 mg skammtur var gefinn einu sinni á sólarhring. Þessi áhrif 300 mg skammts af kanaglíflozíni geta að hluta til verið vegna staðbundinnar hömlunar SGLT1 í þörmum (mikilvægt í flutningi glúkósa í þörmum) sem tengist tímabundinni hárrí þéttni kanaglíflozíns í þörmum áður en lyfið frásogast (kanaglíflozín er vægur hemill á SGLT1 flutningspróteinið). Rannsóknir hafa ekki sýnt fram á vanfrásog glúkósa með kanaglíflozíni.

## METFORMÍN

Metformín er bígúaníð með blóðsykurslækkandi áhrif, lækkar bæði grunn og eftirmáltíðar glúkósa í plasma. Það örvar ekki insúlínseytingu og veldur því ekki blóðsykurslækkun.

Verkunarháttur metformíns getur verið þrenns konar:

- með lækkun á glúkósaframleiðslu í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógensundrun
- í vöðva, með því að auka insúlínnaemi og bæta þannig útlæga glúkósa upptöku og nýtingu
- og með því að tefja frásog glúkósa frá þörmum

Metformín örvar glýkógenmyndun í frumum með áhrifum á glýkógensyntasa. Metformín eykur flutningsgetu sértækra glúkósaflutningspróteina í himnum, GLUT-1 og GLUT-4.

Í mönnum hefur metformín góð áhrif á fituefnaskipti, óháð áhrifum þess á blóðsykurshækkun. Sýnt hefur verið fram á þetta við lækningalega skammta í löngum eða frekar löngum klínískum samanburðarrannsóknum: metformín lækkar heildarkólesteról, LDL-C og magn þríglýseríða.

## Lyfhrif kanaglíflozíns

Eftir stakan skammt og endurtekna skammta kanaglíflozíns til inntöku hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 kom skammtaháð lækkun á  $RT_G$  og aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi í ljós. Með upphafsgildi  $RT_G$  u.þ.b. 13 mmól/l kom hámarksbæling í ljós á 24 klst. meðalgildi  $RT_G$  eftir 300 mg sólarhringsskammt í u.þ.b. 4 mmól/l til 5 mmól/l hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í 1. stigs rannsóknum, sem bendir til lítillar hættu á meðferðartengdu blóðsykursfalli. Lækkun  $RT_G$  leiddi til aukins útskilnaðar glúkósa í þvagi hjá sjúklingum með sykursýki 2 sem fengu annaðhvort 100 mg eða 300 mg á sólarhring af kanaglíflozíni á bilinu 77 g/sólarhring til 119 g/sólarhring í 1. stigs rannsóknunum, útskilnaður glúkósa í þvagi sem kom fram þýðir tap sem nemur 308 kkal/sólarhring til 476 kkal/sólarhring.  $RT_G$  lækkunin og aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi hélt áfram á 26 vikna skammtatímabili hjá sjúklingar með sykursýki af tegund 2. Miðlungsaukning (yfirleitt < 400 ml til 500 ml) á sólarhringsmagni þvags kom fram sem dró úr á nokkrum meðferðardögum. Útskilnaður þvagsýru með þvagi jókst tímabundið með kanaglíflozíni (jókst um 19% frá upphafsgildi á degi 1 og minnkaði síðan í 6% á degi 2 og 1% á degi 13). Þessu fylgdi u.þ.b. 20% viðvarandi lækkun á þéttni þvagsýru í sermi.

## Verkun og öryggi

Samhliða gjöf kanaglíflozíns og metformíns hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki höfðu náð nægilegri stjórn með metformíni annaðhvort einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum.

Ekki hafa verið gerðar neinar klínískar rannsóknir á verkun Vokanamet, samt sem áður var jafngildi Vokanamet metið miðað við samhliðagjöf kanaglíflozín og metformíns gefið heilbrigðum einstaklingum hvort í sinni töflunni.

## KANAGLÍFLÓZÍN

Alls tóku 10.285 sjúklingar með sykursýki tegund 2 þátt í níu tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum á verkun og öryggi til þess að meta áhrif kanaglíflozín á blóðsykursstjórnun, þar á meðal voru 5.151 sjúklingar sem fengu samhliðameðferð með kanaglíflozín og metformíni. Sjúklingar sem fengu kanaglíflozín dreifðust milli kynþátta með eftirfarandi hætti: 72% þátttakendanna voru hvítir, 16% asískir, 4% svartir og 8% tilheyrðu öðrum kynþætti. 16% sjúklinga voru af rómönskum uppruna. U.þ.b. 58% sjúklinganna voru karlar. Meðalaldur sjúklinga var 59,6 ár (á bilinu 21 árs til 96 ára), 3.082 sjúklinganna voru  $\geq 65$  ára og 510 sjúklinganna  $\geq 75$  ára. 58% sjúklinganna voru með líkamsþyngdarstuðul (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

### Samanburðarrannsóknir með lyfleysu

Kanaglíflozín var rannsakað sem tvílyfjameðferð með metformíni, tvílyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi, þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi, þrílyfjameðferð með metformíni og píóglítazóni, sem viðbótarmeðferð með insúlíni og sem einlyfjameðferð (tafla 3). Almennt séð var árangur af meðferð með kanaglíflozín klínískt og tölfræðilega marktækur ( $p < 0,001$ ) miðað við lyfleysu með tilliti til blóðsykursstjórnunar, m.a. sykurbundinn blóðrauði (HbA<sub>1c</sub>), hlutfalls sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ , breytingar frá fastandi upphafsgildi glúkósa í plasma og 2 klst. eftir máltíð. Einnig varð lækun á líkamsþyngd og lækun á slagbilsþrýstingi miðað við lyfleysu.

**Tafla 3: Niðurstöður úr klínískum samanburðar rannsóknum með lyfleysu<sup>a</sup>**

<b>Tvílyfjameðferð með metformíni (26 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + metformín</b>		<b>Lyfleysa + metformín (n=183)</b>
	<b>100 mg (n=368)</b>	<b>300 mg (n=367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,94	7,95	7,96
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,79	-0,94	-0,17
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) sem ná HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	88,7	85,4	86,7
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-3,7	-4,2	-1,2
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Þrjúlyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (26 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + metformín og sulfónýlúrealyf</b>		<b>Lyfleysa + metformín og sulfónýlúrealyf (n=156)</b>
	<b>100 mg (n=157)</b>	<b>300 mg (n=156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,13	8,13	8,12
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,85	-1,06	-0,13
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>

<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	93,5	93,5	90,8
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,1	-2,6	-0,7
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Viðbótarmeðferð með insúlíni<sup>d</sup> (18 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + insúlín</b>		<b>Lyfleysa + insúlín (n=565)</b>
	<b>100 mg (n=566)</b>	<b>300 mg (n=587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,33	8,27	8,20
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,63	-0,72	0,01
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	96,9	96,7	97,7
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-1,8	-2,3	0,1
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (97,5% CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

<sup>b</sup> p<0,001 samanborið við lyfleysu.

<sup>c</sup> Á ekki við.

<sup>d</sup> Kanaglíflozín sem viðbótarmeðferð við insúlín (með eða án annarra blóðsykurslækkandi lyfja).

Auk rannsóknanna sem kynntar eru hér að ofan voru niðurstöður varðandi áhrif á blóðsykur, sem fram kom í 18 vikna undirrannsókn á tvílyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi og 26 vikna þrílyfjameðferð með metformíni og píóglítazóni, yfirleitt sambærilegar við niðurstöður annarra rannsókna.

Sérstök rannsókn með samhliðagjöf kanaglíflozíns 50 mg og 150 mg skammta tvisvar sinnum á sólarhring sem tvíþætt meðferð með metformíni sýndi bæði klíniska og tölfræðilega marktækar niðurstöður samanborið við lyfleysu m.t.t. blóðsykurstjórnunar, þ.m.t. HbA<sub>1c</sub>, hundraðshlutfall sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub> < 7%, breytingu frá grunnlínu fastandi plasma glúkósa (FPG) og lækkun líkamsþunga eins og fram kemur í töflu 4.

**Tafla 4: Niðurstöður verkunar frá klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á kanaglíflozíni, gefið tvisvar sinnum á sólarhring<sup>a</sup>**

	<b>Kanaglíflozín</b>		<b>Lyfleysa (n=93)</b>
	<b>50 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n=93)</b>	<b>150 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n=93)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,63	7,53	7,66
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,45	-0,61	-0,01
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,44 <sup>b</sup> (-0,637; -0,251)	-0,60 <sup>b</sup> (-0,792; -0,407)	N/A <sup>c</sup>

<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	90,59	90,44	90,37
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,8	-3,2	-0,6
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-3,1; -1,3)	-2,6 <sup>b</sup> (-3,5; -1,7)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Þýðið sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við síðustu mælingu í rannsókn.

<sup>b</sup> p<0,001 samanborið við lyfleysu.

<sup>c</sup> Á ekki við.

<sup>d</sup> p=0,013 samanborið við lyfleysu.

#### Rannsóknir með samanburði við virkt lyf

Kanaglíflozín var borið saman við glímepíríð sem tvílyfjameðferð með metformíni og borið saman við sítaglíptín sem þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (tafla 5). Með kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring í tvílyfjameðferð með metformíni varð sambærileg lækkun á HbA<sub>1c</sub> frá grunnlínugildi og eftir 300 mg varð enn meiri lækkun (p<0,05) á HbA<sub>1c</sub> samanborið við glímepíríð og þannig var sýnt fram á að verkunin er ekki lakari (non-inferiority). Færri sjúklingar sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring (5,6%) og kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring (4,9%) urðu a.m.k. einu sinni fyrir blóðsykursfalli á 52 vikna meðferðartímabili samanborið við hópinn sem fékk glímepíríð (34,2%). Í rannsókn, þar sem samanburður var gerður á kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og sítaglíptíni 100 mg í þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi, var sýnt fram á að verkun kanaglíflozín var ekki lakari (p<0,05) og betra (p<0,05) varðandi lækkun á HbA<sub>1c</sub> miðað við sítaglíptín. Tíðni blóðsykursfalls með kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring var 40,7% og með sítaglíptíni 100 mg 43,2%. Einnig kom fram marktæk lækkun líkamsþyngdar og lækkun slagbilþrýstings samanborið við glímepíríð og sítaglíptín.

**Tafla 5: Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með virkum samanburði<sup>a</sup>**

<b>Samanburður við glímepíríð sem tvílyfjameðferð með metformíni (52 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + metformín</b>		<b>Glímepíríð (aðlagður) + metformín (n=482)</b>
	<b>100 mg (n=483)</b>	<b>300 mg (n=485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,78	7,79	7,83
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,82	-0,93	-0,81
Mismunur miðað við glímepíríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	86,8	86,6	86,6
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-4,2	-4,7	1,0
Mismunur miðað við glímepíríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>Samanburður við sítaglíptín sem þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (52 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín 300 mg + metformín og sulfónýlúrealyf (n=377)</b>		<b>Sítaglíptín 100 mg + metformín og sulfónýlúrealyf (n=378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,12		8,13

Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-1,03	-0,66
Mismunur miðað við sítagliptín (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6	35,3
<b>Líkamsþyngd</b>		
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	87,6	89,6
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,5	0,3
Mismunur miðað við sítagliptín (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

<sup>b</sup> p<0,05.

<sup>c</sup> Á ekki við.

<sup>d</sup> p<0,001.

### Sérstakir sjúklingahópar

Í tveimur rannsóknum sem gerðar voru á sérstökum sjúklingahópum (eldri sjúklingar og sjúklingar í mikilli áhættu varðandi hjarta- og æðasjúkdóma) var kanaglíflozín bætt við hjá sjúklingum sem voru á stöðugri sykursýkismeðferð (mataræði, einlyfjameðferð eða samsett meðferð).

### Aldraðir sjúklingar

Alls 714 sjúklingar  $\geq 55$  ára til  $\leq 80$  ára (227 sjúklingar 65 ára til  $< 75$  ára og 46 sjúklingar 75 ára til  $\leq 80$  ára) með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun á sykursykursýkimeðferð (blóðsykurslækkandi lyf og/eða á sérstöku mataræði ásamt æfingum) tóku þátt í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 26 vikur. Tölfræðilega marktækar (p<0,001) breytingar frá grunnlínugildi HbA<sub>1c</sub> miðað við lyfleysu -0,57% komu fram fyrir 100 mg einu sinni á sólarhring og -0,70% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Fastandi glúkósi í plasma

Í fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu með kanaglíflozín sem einlyfjameðferð eða viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, varð meðalbreyting frá grunnlínugildi fastandi glúkósa -1,2 mmól/l til -1,9 mmól/l fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og -1,9 mmól/l til -2,4 mmól/l fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring miðað við lyfleysu. Þessar lækkanir voru viðvarandi meðferðartímabilið og nálægt hámarki fyrsta meðferðardaginn.

### Glúkósagildi eftir máltíð

Þegar notuð var blönduð máltíð sem álag, dró úr glúkósa eftir máltíð miðað við grunnlínugildi samanborið við lyfleysu eða um -1,5 mmól/l til -2,7 mmól/l fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og -2,1 mmól/l til -3,5 mmól/l fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring þegar kanaglíflozín var gefið sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, vegna lækkunar á þéttni glúkósa fyrir máltíð og vegna minnkaðs glúkósa eftir máltíð.

### Líkamsþyngd

Kanaglíflozín 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhringsem tví- eða þriggjalýfja viðbótarmeðferð með metformíni olli tölfræðilega marktækri lækkun á líkamsþyngd á 26 vikum miðað við lyfleysu. Í tveimur 52 vikna rannsóknum með samanburði við virk lyf, þar sem gerður var samanburður á kanaglíflozín við glimepiríði og sítagliptíni, varð viðvarandi og tölfræðilega marktæk meðaltalslækkun á líkamsþyngd fyrir kanaglíflozín sem viðbótarmeðferð við metformín -4,2% fyrir kanaglíflozín 100 mg og -4,7% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við samsetninguna gímepíríð og metformín (1,0%) og -2,5% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring í samsettri meðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi samanborið við sítagliptín í samsettri meðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (0,3%).

Hjá undirhópi sjúklinga (n=208) úr samanburðarrannsókninni með virku lyfi á tvílyfjameðferð með metformíni, sem fóru í beinþéttimælingu (DXA) og tölvusneiðmynd af kvið (CT) til þess að meta líkamssamsetningu, kom fram að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdarmissis með kanaglífólzíninu var vegna taps á fitumassa þar sem tap innyflafitu og húðkviðfitu var svipað. Í klínískri rannsókn á eldri sjúklingum tóku 211 sjúklingar þátt í undirannsókn á líkamssamsetningu með DXA líkamssamsetningargreiningu. Í ljós kom að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdartaps sem tengdist kanaglífólzíninu voru vegna fitutaps miðað við lyfleysu. Engar þýðingarmiklar breytingar á beinþéttni voru í frauðbeini og skelbeini.

#### Öryggi varðandi hjarta og æða

Fyrirfram ákveðin bráðabrigðasafngreining á meiriháttar hjarta- og æðasjúkdómum var gerð í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum með 9.632 sjúklingum með sykursýki tegund 2, þar á meðal 4.327 sjúklingum (44,9%) með hjarta- og æðasjúkdóm eða í mikilli hættu á hjarta og æðasjúkdómum og sem eru þátttakendur í yfirstandandi hjarta- og æðarannsókn. Áhættuhlutfall fyrir samsettan aðalendapunkt (dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, heilaslag sem leiddi ekki til dauða, hjartadrep sem leiddi ekki til dauða og hvíkul hjartaöng sem krafðist sjúkrahússinnlagnar) fyrir kanaglífólzín (báðir styrkleikar sameinaðir) á móti samanburði við virk lyf og lyfleysu var 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); því voru engar vísbendingar um aukna hættu á hjarta og æðar með kanaglífólzíninu miðað við samanburð. Áhættuhlutfall var svipað fyrir 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhring.

#### Blóðþrýstingur

Greining á fjórum 26 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu (n=2.313) sýndi meðaltalslækkun í slagbilsþrýstingi fyrir kanaglífólzín 100 mg einu sinni á sólarhring -3,9 mmHg og fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring -5,3 mmHg, samanborðið við lyfleysu (-0,1 mmHg) og minni áhrif á þanbilsþrýsting þar sem meðaltalsbreyting fyrir canagliflozin 100 mg einu sinni á sólarhring var -2,1 mmHg og fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring var -2,5 mmHg, samanborðið við lyfleysu (-0,3 mmHg). Ekki var greinanleg breyting á hjartsláttartíðni.

#### Sjúklingar með grunnlínugildi $HbA_{1c}$ > 10% til ≤ 12%

Í undirannsókn á sjúklingum með upphafsgildi  $HbA_{1c}$  > 10% til ≤ 12%, með kanaglífólzín sem einlyfjameðferð, lækkaði  $HbA_{1c}$  miðað við grunnlínugildi (ekki aðlagð að lyfleysu) um -2,13% fyrir kanaglífólzín 100 mg og -2,56% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring.

## METFORMÍN

Í framvirkri, slembiraðaðri rannsókn (UKPDS) hefur verið sýnt fram á langtímaávinning af gaumgæfilegri blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Við greiningu á niðurstöðum fyrir of þunga sjúklinga sem fengu metformín eftir að mataræði eitt sér hafði brugðist kom eftirfarandi í ljós:

- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum fylgikvillum hjá metformínhópi (29,8 tilvik/1.000 sjúklingaár) miðað við mataræði eitt sér (43,3 tilvik/1.000 sjúklingaár),  $p=0,0023$  og miðað við hópana á einlyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu (40,1 tilvik/1.000 sjúklingaár),  $p=0,0034$
- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum dauðsföllum: metformín 7,5 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 12,7 tilvik/1.000 sjúklingaár,  $p=0,017$
- marktækt minni heildarhætta á dauðsföllum í heild: metformín 13,5 tilvik/1.000 sjúklingaár miðað við mataræði eitt sér 20,6 tilvik/1.000 sjúklingaár, ( $p=0,011$ ) og miðað við hópana á einlyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu 18,9 tilvik/1.000 sjúklingaár ( $p=0,021$ )
- marktækt minni heildarhætta á hjartadrepum: metformín 11 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 18 tilvik/1.000 sjúklingaár, ( $p=0,01$ ).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Vokanamet hjá öllum undirhópum barna við sykursýki tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### VOKANAMET

Jafngildisrannsókn sem gerð var á heilbrigðum einstaklingum sýndi að samsettu töflunar af Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg og 150 mg/1.000 mg eru jafngildar og samhliða gjöf af sambærilegum skömmtum af kanaglíflozín og metformíni í hvort í sinni töflunni.

Gjöf Vokanamet 150 mg/1.000 mg með mat sýndi enga breytingu í heildarútsetningu á kanaglíflozín. Engin breyting var á AUC fyrir metformín; samt sem áður minnkaði meðaltals hámarksþéttni metformíns í plasma um 16% þegar gefið með mat. Seinkun á hámarksþéttni í plasma kom fram hjá báðum efnunum (2 klst. fyrir kanaglíflozín og 1 klst. fyrir metformín) þegar gefið eftir máltíð. Þessar breytingar eru ekki taldar klínískt mikilvægar. Þar sem mælt er með því að taka metformín með mat til að draga úr tíðni aukaverkana á meltingarfæri þá er ráðlagt að taka Vokanamet með mat til að draga úr óþægindum í meltingarfærum sem tengjast metformíni.

### KANAGLÍFLÓZÍN

Lyfjahvörf kanaglíflozíns eru í meginatriðum svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki tegund 2. Eftir inntöku á stökum 100 mg og 300 mg skammti hjá heilbrigðum einstaklingum frásogast kanaglíflozín hratt og hámarksplasmaþéttni (miðgildi  $t_{max}$ ) var náð 1 klst. til 2 klst. eftir gefinn skammt.  $C_{max}$  og AUC fyrir kanaglíflozín í plasma jókst í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 50 mg til 300 mg. Lokahelmingunartími ( $t_{1/2}$ ) (sem meðalgildi  $\pm$  staðalfrávik) var  $10,6 \pm 2,13$  klst. fyrir 100 mg og  $13,1 \pm 3,28$  klst. fyrir 300 mg. Jafnvægi var náð eftir 4 daga til 5 daga með skömmtuninni kanaglíflozín 100 mg til 300 mg einu sinni á sólarhring. Lyfjahvörf kanaglíflozíns eru ekki háð tíma og það safnast fyrir í plasma í allt að 36% eftir endurtekna 100 mg og 300 mg skammta.

### Frásog

Meðalgildi heildaraðgengis eftir inntöku kanaglíflozíns er u.þ.b. 65%. Fiturík fæða samhliða gjöf kanaglíflozíns hafði engin áhrif á lyfjahvörf kanaglíflozíns, því má taka kanaglíflozín með mat eða án (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Meðalgildi dreifingarrúmmáls ( $V_d$ ) kanaglíflozíns við jafnvægi var 119 lítrar eftir staka innrennslisgjöf í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum, sem bendir til mikillar dreifingar í vefi. Kanaglíflozín er í miklum mæli bundið próteinum í plasma (99%), aðallega albúminni. Próteinbinding er óháð plasmaþéttni kanaglíflozíns. Ekki er merkjanleg breyting á próteinbindingu í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

### Umbrot

O-glúkúrónering er aðalumbrots- og útskilnaðarleið kanaglíflozíns, sem verður aðallega fyrir glúkúróneringu fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT2B4 í tvö óvirk O-glúkúróníð umbrotsefni. Umbrot kanaglíflozín fyrir tilstilli CYP3A4 (oxun) er minniháttar (u.þ.b. 7%) hjá mönnum.

Í *in vitro* rannsóknum hamlaði kanaglíflozín ekki sýtókróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 né virkjaði CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 við hærri þéttni en við meðferðarskammta. Ekki komu fram klínískt mikilvæg áhrif á CYP3A4 *in vivo* (sjá kafla 4.5).

### Brotthvarf

Eftir inntöku staks skammt af [<sup>14</sup>C] kanaglíflozín hjá heilbrigðum einstaklingum, 41,5%, 7,0% og 3,2% af gefnum geislamerktum skammti fannst í hægðum sem kanaglíflozín, hýdroxýlerað umbrotsefni og *O*-glúkúróníð umbrotsefni, talið í sömu röð. Lifrarþarmahringrás kanaglíflozíns var hverfandi.

U.þ.b. 33% af gefnum geislamerktum skammti skilst út með þvagi, aðallega sem *O*-glúkúróníð umbrotsefni (30,5%). Minna en 1% af skammtinum skilst út sem óbreytt kanaglíflozín í þvagi. Nýrnaúthreinsun 100 mg og 300 mg skammta af kanaglíflozín var á bilinu 1,30 ml/mín. til 1,55 ml/mín.

Úthreinsun kanaglíflozíns er lítil, meðal heildarúthreinsun er u.þ.b. 192 ml/mín. hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf í bláæð.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Lyfjahlöf kanaglíflozíns 200 mg voru metin í einskammta opinni rannsókn og mat lagt á sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi (flokkad samkvæmt CrCl byggt á Cockroft-Gault jöfnunni) borið saman við heilbrigða einstaklinga. Í rannsókninni voru 8 einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl ≥ 80 ml/mín.), 8 einstaklingar með væga skerðingu (CrCl 50 ml/mín. til < 80 ml/mín.), 8 einstaklingar með í meðallagi mikla skerðingu (CrCl 30 ml/mín. til < 50 ml/mín.) og 8 einstaklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) og einnig 8 með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun.

C<sub>max</sub> fyrir kanaglíflozín jókst í meðallagi mikið eða um 13% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 29% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 29% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en ekki hjá sjúklingum sem voru í skilun. Miðað við hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC fyrir kanaglíflozín um u.þ.b. 17% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 63% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 50% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en var svipuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Óverulega er hægt að fjarlægja kanaglíflozín með blóðskilun.

#### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Miðað við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi er hlutfall margfeldis meðaltals C<sub>max</sub> og AUC<sub>∞</sub> fyrir kanaglíflozín 107% og 110%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk A (vægt skert lifrarstarfsemi) og 96% og 111%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk B (meðalskert) lifrarstarfsemi eftir gjöf staks 300 mg skammts af kanaglíflozín.

Ekki er talið að þessi munur hafi klíníska þýðingu.

#### *Aldraðir (≥ 65 ára)*

Aldur hafði enga klíníska þýðingu í sambandi við lyfjahlöf kanaglíflozíns byggt á þýðisgreiningu á lyfjahlöfum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

### Börn

Rannsóknir á lyfjahlöfum kanaglíflozíns hjá börnum hafa ekki verið gerðar.



### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

#### Lyfjaerfðafræði

Bæði UGT1A9 og UGT2B4 geta orðið fyrir genafjölbreytni. Í samantektargreiningu á klínískum gögnum kom í ljós 26% aukning á AUC fyrir kanaglíflozín hjá UGT1A9\*1/\*3 berum og 18% hjá UGT2B4\*2/\*2 berum. Ekki er gert ráð fyrir að þessi aukna útsetning fyrir kanaglíflozín skipti máli klínískt. Áhrif þess að vera með hreina arfgerð (UGT1A9\*3/\*3, tíðni < 0,1%) eru líklega greinilegri en hafa ekki verið rannsökuð.

Kyn, kynþáttur/uppruni og líkamsþyngdarstuðull hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf kanaglíflozíns samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

### METFORMÍN

#### Frásog

Eftir skammt til inntöku af metformínhýdróklóríði næst  $C_{max}$  eftir 2,5 klst. ( $t_{max}$ ). Nýting 500 mg eða 850 mg metformínhýdróklóríð töflu er um 50-60% í heilbrigðum einstaklingum. Eftir inntöku var ófrásogað magn sem fannst í hægðum 20-30%.

Eftir gjöf til inntöku er frásog metformíns mettanlegt og ófullkomið. Gengið er út frá að lyfjahvörf metformínfrásogs séu ekki línuleg.

Við venjulega skammta og skammtaáætlanir metformíns næst stöðug plasmabéttni innan 24-48 klst. og er hún yfirleitt undir 1 µg/ml. Í klínískum samanburðarrannsóknum fór  $C_{max}$  ekki yfir 5 µg/ml, jafnvel við hámarksskammta.

Matur dregur úr frásogi metformíns og seinkar því lítillega. Eftir að 850 mg skammtur hafði verið gefinn til inntöku varð vart við 40% lægri hámarksþéttni í plasma, 25% lækun á AUC og 35 mín. lengri tíma þar til hámarksþéttni í plasma var náð. Ekki er vitað um klínískt vægi þessara niðurstaðna.

#### Dreifing

Próteinbinding í plasma er hverfandi. Metformín fer inní rauðu blóðkornin. Hámarksþéttni í blóði er lægri en hámarksþéttni í plasma og næst um það bil á sama tíma. Rauðu blóðkornin auka sennilega dreifingarármi. Meðal  $V_d$  er á bilinu 63–276 l.

#### Umbrot

Metformín skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst í mönnum.

#### Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun metformíns er 400 ml/mín. og gefur það til kynna að metformínhýdróklóríð skiljist út með gaukulsíun og píplaseytingu. Eftir skammt til inntöku er sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs um 6,5 klst.

Sé nýrnastarfsemi skert minnkar nýrnaúthreinsun í hlutfalli við kreatínínúthreinsun og lengist því helmingunartími brotthvarfs sem leiðir til hækkaðra gilda metformíns í plasma.

#### Börn

Rannsókn á stökum skammti: Eftir staka skammta af metformínhýdróklóríði 500 mg voru lyfhrifin hjá börnum svipuð þeim sem sáust hjá fullorðnum heilbrigðum einstaklingum.

Rannsókn á endurteknum skömmtum: Upplýsingar einskorðast við eina rannsókn. Eftir endurtekna skammta af 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 7 daga hjá börnum minnkaði hámarks $C_{max}$  um 33% og  $AUC_{0-t}$  um 40% samanborið við fullorðna einstaklinga með sykursýki sem fengu endurtekna skammta af 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 14 daga. Þetta hefur takmarkað klínískt mikilvægi þar sem aðlögun skammta er einstaklingsbundin og metin út frá blóðsykursstjórnun.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Kanaglífólózín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Engin áhrif af kanaglífólózíni komu í ljós á frjósemi og frumstig þroska fóstursvísa hjá rottum við útsetningu sem var allt að 19-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Í rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum kom fram seinkun á beinmyndun ristarbeins við altæka útsetningu sem var 73-falt og 19-falt hærrí en klínísk útsetning við 100 mg og 300 mg skammta. Ekki er þekkt hvort hægt sé að rekja seinkun á beinmyndun til áhrifa kanaglífólózíns á kalsíumsamvægi sem sést hjá fullorðnum rottum.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu leiddi kanaglífólózín, sem var gefið kvenrottum frá 6. degi þungunar til 20. dags mjólkurgjafar, til lækkunar á líkamsþyngd hjá karl- og kvenafkvæmum við skammta sem höfðu eiturverkun hjá móður > 30 mg/kg/sólarhring (útsetning  $\geq$  5,9-föld útsetning fyrir kanaglífólózíni hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt). Eiturverkun hjá móður var bundin við minnkaða líkamsþyngdaraukningu.

Rannsókn á ungum rottum sem fengu kanaglífólózín frá 1. degi til og með 90. dags eftir fæðingu sýndi ekki aukið næmi samanborið við áhrif sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Samt kom útvíkkun nýrnaskjóðu í ljós við mörk um engin merkjanleg áhrif (No Observed Effect Level [NOEL]) við útsetningu sem var 2,4-föld klínísk útsetning við 100 mg skammt og 0,6-föld útsetning við 300 mg skammt og sem gekk ekki að fullu til baka á u.þ.b. 1 mánaðar batatímabili. Varanlegar niðurstöður varðandi nýru hjá ungum rottum má að öllum líkindum rekja til minnkaðrar hæfni nýrans sem er að þroskast til að hafa stjórn á auknu þvagmagni af völdum kanaglífólózíns þar sem starfrænn þroski nýrna hjá rottum heldur áfram í 6 vikur eftir fæðingu.

Kanaglífólózín jók ekki tíðni æxla hjá karl- og kvenmúsum í tveggja ára rannsókn með skömmtum sem voru 10, 30 og 100 mg/kg. Stærsti skammturinn 100 mg/kg leiddi til u.þ.b. 14-falds klínísku 300 mg skammts, byggt á AUC útsetningu. Kanaglífólózín jók tíðni millivefsinnseytifruma (Leydig cell) æxla í eista hjá karlrottum eftir alla skammta sem prófaðir voru (10, 30 og 100 mg/kg), minnsti skammturinn 10 mg/kg er u.þ.b. 1,5-faldur klínískur 300 mg skammtur, byggt á AUC útsetningu. Stærri kanaglífólózín skammturinn (100 mg/kg) hjá karl- og kvenrottum jók tíðni krómfiklaæxlis og æxlis í nýrnapiplum. Byggt á AUC útsetningu, eru mörk um engin merkjanleg áhrif (NOEL) 30 mg/kg/sólarhring fyrir krómfiklaæxli og æxli í nýrnapiplum u.þ.b. 4,5-föld útsetning eftir klínískan sólarhringsskammt sem er 300 mg. Byggt á forklínískum og klínískum rannsóknum á verkunarhætti er talið að millivefsinnseytifrumaæxli, æxli í nýrnapiplum og krómfiklaæxli séu sértæk fyrir rottur. Æxli í nýrnapiplum og krómfiklaæxli af völdum kanaglífólózíns hjá rottum virðist vera vegna vanfrásogs kolvetna sem afleiðing hömlunar kanaglífólózíns á SGLT1 í þörmum hjá rottum. Klínískar rannsóknir á verkunarhætti hafa ekki sýnt fram á vanfrásog kolvetna hjá mönnum við skammta kanaglífólózíns sem eru allt að 2-faldur ráðlagður klínískur hámarksskammtur. Millivefsinnseytifrumaæxli tengjast auknu gulbúshormóni, sem þekkt er að taki þátt í myndun millivefsinnseytifrumaæxlis hjá rottum. Í 12 vikna klínískri rannsókn var ekki aukning á öörvuðu gulbúshormóni hjá karlkyns sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglífólózíni.

## Metformín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

Umhverfismat: Ekki er búið við neinum umhverfisáhrifum við klíniska notkun, hvorki fyrir virka efnið kanaglíflozín né metformín sem eru í Vokanamet.

## Kanaglíflozín/Metformín

Samkvæmt rannsókn sem gerð var á fósturþroska í rottum þá olli metformín (300 mg/kg/sólarhring) vöntun/ófullkominni beinmyndun á meðan kanaglíflozín eitt sér (60 mg/kg/sólarhring) hafði engin áhrif. Þegar kanaglíflozín/metformín var gefið í skammtinum 60/300 mg/kg/sólarhring (gildi útsetningar var 11 og 13 sinnum klínísk útsetning fyrir kanaglíflozín og metformín, talið í sömu röð við skammtana 300/2000 mg) voru áhrifin meira afgerandi samanborið við metformín eitt sér.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi  
Hýprómellulósi  
Natríumkroskarmellósi  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

150 mg/850 mg:  
Makrógól 3350  
Polyvinylalkóhól  
Talkúm  
Títantvíoxíð (E171)  
Gult járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

HDPE glas með barnalæsingu, innsigli og rakadrægu efni.  
Glösin innihalda 20 eða 60 filmuhúðaðar töflur.

Pakkningastærðir:

1 x 20 filmuhúðaðar töflur

1 x 60 filmuhúðaðar töflur

180 (3 x 60) filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/918/007 (20 töflur)

EU/1/14/918/008 (60 töflur)

EU/1/14/918/009 (180 töflur)

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. apríl 2014.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflozíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Taflan er fjólublá, hylkislaga, 22 mm að lengd, með hraða losun, filmuhúðuð og merkt með „CM“ á annarri hliðinni og „611“ á hinn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Vokanamet er ætlað fullorðnum 18 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 sem viðbót við mataræði og líkamsþjálfun til að bæta blóðsykursstjórn:

- hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni einu sér
- hjá sjúklingum sem fá hámarksskammt sem þolist af metformíni ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum þar á meðal insúlíni, þegar ekki hefur náðst viðunandi blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 fyrir fyrirbyggjandi gögn um viðbótarmeðferðir)
- hjá sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir með samsettri meðferð með kanaglíflozíni og metformíni í sitt hvorri töflunni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Meðferðarskammtar til blóðsykurslækkunar með Vokanamet eiga að vera einstaklingsbundnir og byggjast á þeirri meðferðaráætlun sem gildir hjá sjúklingi, virkni og þoli og skal nota ráðlagðan dagsskammt sem er 100 mg eða 300 mg af kanaglíflozíni og ekki stærri en ráðlagðan hámarksdagsskammt af metformíni til inntöku.

#### Hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni

Hjá sjúklingum þar sem ekki næst viðunandi stjórn með metformíni einu sér skal upphafsskammtur Vokanamet vera 50 mg af kanaglíflozíni tvisvar sinnum á sólarhring auk skammtsins af metformíni sem þegar er verið að taka eða sem næst viðeigandi meðferðarskammti. Hjá sjúklingum sem þola

Vokanamet sem inniheldur 50 mg af kanaglíflozíní og þurfa bættu blóðsykursstjórnun má auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg af kanaglíflozíní tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

#### Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhlíða gjöf kanaglíflozíns og metformíns

Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhlíða gjöf kanaglíflozíns og metformíns á að hefja gjöf Vokanamet með sama sólarhringsskammti af kanaglíflozíní og metformíní sem þegar er verið að taka eða sem næst viðeigandi meðferðarskammti af metformíní.

Áður en sjúklingurinn skiptir yfir í Vokanamet þarf að huga að aukningu kanaglíflozíns skammts smám saman (bætt við ákjósanlegan skammt af metformíní).

Hjá sjúklingum sem þola Vokanamet sem inniheldur 50 mg af kanaglíflozíní og þurfa bættu blóðsykursstjórnun má íhuga að auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg af kanaglíflozíní.

Gæta skal varúðar þegar Vokanamet skammtur er aukinn úr 50 mg af kanaglíflozíní í 150 mg hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára, sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða öðrum sjúklingum þar sem aukin þvagmyndun í upphafi af völdum kanaglíflozíns skapar áhættu (sjá kafla 4.4). Áður en meðferð með Vokanamet hefst er ráðlagt að leiðrétta ástand sjúklings þegar vísbendingar eru um skert blóðrúmmál (volume depletion) (sjá kafla 4.4).

Þegar Vokanamet er notað sem viðbótarmeðferð með insúlíní eða insúlín seytingarörva (t.d. súlfónýlúrealýf) þarf hugsanlega minni skammt af insúlíní eða insúlín seytingarörva til að draga úr líkum á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir ( $\geq 65$ ára)*

Gæta skal varúðar við notkun Vokanamet með hækkandi aldri þar sem metformín er skilið út að hluta um nýru og aldraðir eru líklegri til að hafa skerta nýrnastarfsemi. Nauðsynlegt er að fylgjast reglulega með nýrnastarfsemi til að koma megi í veg fyrir metformintengda mjólkursýrublóðsýringu, einkum hjá öldruðum. Hafa þarf í huga hættuna á blóðrúmmálsskerðingu sem tengist kanaglíflozíní (sjá kafla 4.3 og 4.4).

##### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Hjá sjúklingum með áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> til < 90 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun (CrCl) 60 ml/mín. til < 90 ml/mín. þarf ekki að aðlaga skammta.

Vokanamet á ekki nota hjá sjúklingum með í meðallagi skerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða CrCl < 60 ml/mín.) vegna virka efnisins metformíns (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi*

Vokanamet er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi vegna virka efnisins metformíns (sjá kafla 4.3 og 5.2). Engin klínísk reynsla er af notkun Vokanamet hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

##### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Vokanamet hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku

Vokanamet er ætlað til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring með mat til að draga úr aukaverkunum frá meltingarvegi í tengslum við metformín. Töflurnar á að gleypa heilar.

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann um leið og munað er eftir því nema ef nánast er komið að tímasetningu næsta skammts en þá er gleymda skammtinum sleppt og næsti skammtur tekinn á tilætluðum tíma fyrir þann skammt.

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1;
- Sykursýkisketónblóðsýring, skert meðvitund (pre-coma) af völdum sykursýki;
- Væg og alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (sjúklingar með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða CrCl < 60 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 4.4);
- Bráðaástand sem getur breytt nýrnastarfsemi, svo sem: vessaþurrð, alvarleg sýking, lost (sjá kafla 4.4);
- Bráður eða langvinnur sjúkdómur sem getur valdið súrefnisskort, svo sem: hjarta- eða öndunarbílun, nýlegt hjartadrep, lost;
- Skert lifrarstarfsemi, bráð áfengiseitrun, áfengissýki (sjá kafla 4.2 og 4.5).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Almennt

Vokanamet hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og því er ekki ráðlagt að nota það hjá þessum sjúklingum.

#### Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring er mjög sjaldgæfur en alvarlegur (há dánartíðni ef ekki er meðhöndlað tafarlaust) efnaskiptakvilli sem getur komið fram vegna uppsöfnunar metformíns. Aðallega hefur verið tilkynnt um tilvik mjólkursýrublóðsýringar hjá sjúklingum á metformíni ef þeir eru með sykursýki og marktæka nýrnabilun. Tíðni mjólkursýrublóðsýringar má og á að lækka með því að leita jafnframt að öðrum tengdum áhættuþáttum, svo sem lélegri stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langri föstu, mikilli áfengisneyslu, skertri lifrarstarfsemi og hvers konar ástandi sem tengist súrefnisskort.

#### *Greining*

Íhuga skal hættuna á mjólkursýrublóðsýringu ef fram koma ósértæk einkenni eins og sinadráttur ásamt meltingartruflunum svo sem kviðverkjum og alvarlegt þröttleysi.

Þessu getur fylgt blóðsýringarmæði, kviðverkir, lágur líkamshiti og dá. Niðurstöður rannsókna er greining á lækkuðu sýrustigi blóðs, laktatgildi í plasma yfir 5 mmól/l og aukið anjónabil og laktat-/pýruvathlutfall. Leiki grunur á efnaskiptablóðsýringu skal hætta meðferð með lyfinu og leggja sjúklinginn inn á sjúkrahús án tafar (sjá kafla 4.9).

Læknar skulu upplýsa sjúklinga um áhættu á og einkenni mjólkursýrublóðsýringar.

#### Nýrnastarfsemi

Þar sem metformín er skilið út um nýru og uppsöfnun metformíns getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar þarf að ákvarða eGFR eða kreatínínúthreinsun áður en meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það:

- að minnsta kosti einu sinni á ári hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi
- að minnsta kosti tvisvar til fjórum sinnum á ári hjá sjúklingum með eGFR (kreatínínúthreinsun) við eðlileg neðrimörk og hjá öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi hjá öldruðum er algeng og án einkenna. Gæta skal sérstakrar varúðar við aðstæður þar sem skerðing getur orðið á nýrnastarfsemi, t.d. við upphaf háþrýstings- eða þvagræsimeðferðar og þegar meðferð hefst með bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID).

### Gjöf jodskuggaefnis

Þegar jodskuggaefni eru gefin í æð við röntgen rannsóknir getur það valdið nýrnabilun. Þetta getur valdið uppsöfnun metformíns sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu. Stöðva á gjöf Vokanamet áður en eða meðan slík rannsókn er gerð og ekki hefja að nýju fyrir en 48 klukkustundum síðar og ekki fyrir en búíð er að endurmeta nýrnastarfsemi og komast að því að hún sé eðlileg (sjá kafla 4.5).

### Skurðaðgerðir

Þar sem Vokanamet inniheldur metformín á að stöðva meðferðina 48 klukkustundum fyrir áformaða skurðaðgerð í svæfingu eða mænu- eða utanbasts deyfingu. Meðferð má ekki hefja að nýju fyrir en 48 klukkustundum síðar eða eftir að sjúklingur hefur hafið fæðuinntöku um munn og ekki fyrir en búíð er að endurmeta nýrnastarfsemi og komast að því að hún sé eðlileg.

### Notkun hjá sjúklingum sem eru í hættu á aukaverkunum sem tengjast skertu blóðrúmmáli (volume depletion)

Vegna verkunarháttar kanaglífólózíns eykst útskilnaður glúkósa með þvagi og við það eykst þvagmyndun (osmotic diuresis), sem getur dregið úr blóðrúmmáli og lækkað blóðþrýsting (sjá kafla 5.1). Aukning aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli (t.d. stöðuhád sundl, réttstöðulágþrýstingur eða lágþrýstingur) var algengari eftir 300 mg skammt og komu oftast fram fyrstu þrjú mánuðina (sjá kafla 4.8) í klínískum samanburðarrannsóknum með kanaglífólózíni.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá blóðþrýstingsfall af völdum kanaglífólózíns, t.d. sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúklingum sem eru á blóðþrýstingslækkandi meðferð og með sögu um lágþrýsting, sjúklingum sem nota þvagræsilyf eða öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára) (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Vegna blóðrúmmálsskerðingar sást yfirleitt lítilsháttar meðallækkun á eGFR fyrstu 6 vikur meðferðar með kanaglífólózíni. Hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir frekari minnkun á blóðrúmmáli eins og lýst er hér að ofan varð stundum meiri lækkun á eGFR ( $> 30\%$ ), sem gekk síðan til baka og varð sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð með kanaglífólózíni (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja á sjúklingum að greina frá einkennum blóðrúmmálsskerðingar. Ekki er mælt með notkun kanaglífólózíns hjá sjúklingum sem nota hávirkni þvagræsilyf (loop diuretics) (sjá kafla 4.5) eða sem eru með vökvaskort, t.d. vegna bráðasjúkdóms (eins og sjúkdóms í meltingarfærum).

Hjá sjúklingum sem fá Vokanamet og fá viðbótarkvilla sem geta leitt til blóðrúmmálsskerðingar (eins og sjúkdómur í meltingarfærum), er ráðlagt að fylgjast náið með blóðrúmmáli (t.d. almenn skoðun, blóðþrýstingsmælingar, rannsóknarstofupróf svo sem mat á nýrnastarfsemi) og blóðsöltum. Hugsanlega þarf að gera tímabundið hlé á meðferð með Vokanamet hjá sjúklingum ef blóðrúmmál skerðist á meðan þeir eru á meðferð með Vokanamet þar til það hefur verið leiðrétt. Ef hlé er gert á meðferð skal íhuga að mæla blóðsykur oftar.

### Ketónblóðsýring vegna sykursýki

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar vegna sykursýki, m.a. lífshættulegum tilvikum, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT2 hemlum þ.á.m. kanaglífólózíni. Í þó nokkrum þessara tilfella voru einkennin ódægigerð



með aðeins miðlungs aukningu á blóðsykri, undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af kanaglíflozíní auka líkur á ketónblóðsýringu.

Hafa þarf í huga hættu á ketónblóðsýringu vegna sykursýki ef ósértæk einkenni eins og ógleði, uppköst, lysterleysi, kviðverkur, óhemjumikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvenjuleg þreyta eða syfja kemur fram. Strax og einkennin koma fram á að meta sjúklinginn með tilliti til ketónblóðsýringar, óháð blóðsykursgildum.

Ef grunur eða staðfesting er á ketónblóðsýringu á tafarlaust að hætta meðferð með Vokanamet.

Gera á hlé á meðferð hjá sjúklingum sem eru inniliggjandi vegna stórrar skurðaðgerðar eða vegna bráðra alvarlegra veikinda. Í báðum tilvikum má hefja meðferð með Vokanamet á ný þegar ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð með Vokanamet er hafin þarf að hafa í huga þætti í sögu sjúklings sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Sjúklingar sem geta verið í aukinni hættu á ketónblóðsýringu eru m.a. sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lítið magn C-peptíða eða mótefnatengd sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóm sem veldur takmarkaðri fæðuinntöku eða alvarlegri vökvaþurrð, sjúklingar þar sem insúlínskammtar hafa verið minnkaðir og sjúklingar í aukinni insúlínþörf vegna bráðra veikinda, skurðaðgerðar eða áfengismisnotkunar. SGLT2 hemla á að nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er mælt með að meðferð með SGLT2 hemlum sé hafin á ný hjá sjúklingum sem hafa fengið ketónblóðsýringu við meðferð með SGLT2 hemlum nema ef annar greinilegur áhættuþáttur er þekktur og ráðin hefur verið bót á honum.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kanaglíflozínís hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota Vokanamet til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda til að ketónblóðsýring sé algeng hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 sem fá meðferð með SGLT2 hemlum.

### Aukin blóðkornaskil

Aukin blóðkornaskil (haematocrit) komu fram við meðferð með kanaglíflozíní (sjá kafla 4.8). Þess vegna skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem þegar eru með aukin blóðkornaskil.

### Aldraðir (≥ 65 ára)

Meiri hætta getur verið á blóðrúmmálsskerðingu hjá öldruðum sjúklingum, líkur eru á að þeir noti þvagræsilyf og séu með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára sem fengu meðferð með kanaglíflozíní var greint frá aukinni tíðni aukaverkana sem tengjast blóðrúmmálsskerðingu (t.d. stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur). Einnig var greint frá aukinni skerðingu á eGFR hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Sveppasýkingar í kynfærum

Í klínískum rannsóknum var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum hjá konum og húfubólgu (balanitis) eða reðurhúfu- og forhúðarbólga hjá körlum, sem er í samræmi við verkunarhátt natríum glúkósa co-transporter 2 (SGLT2) hömlunar með auknum útskilnaði glúkósa með þvagi (sjá kafla 4.8). Meiri líkur voru á sýkingum hjá kven- og karlkyns sjúklingum með sögu um sveppasýkingar í kynfærum. Húfubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga kom aðallega fram hjá óumskornum karlkyns sjúklingum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþröng og

stundum var umskurður gerður. Meirihluti sveppasykinga í kynfærum var meðhöndlaður með staðbundnu sveppalyfi, annaðhvort sem var ávísað af heilbrigðisstarfsmanni eða sjálfmeðhöndlað, meðan á áframhaldandi meðferð með Vokanamet stóð.

### Hjartabilun

Reynsla hjá NYHA (New York Heart Association) flokki III er takmörkuð og engin reynsla er úr klínískum rannsóknum með kanaglíflozín hjá NYHA flokki IV.

### Greining á þvagi

Vegna verkunarmáta kanaglíflozíns mælast sjúklingar sem taka lyfið jákvæðir fyrir glókósa í þvagi.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum fyrir Vokanamet hafa ekki verið gerðar; þó hafa slíkar rannsóknir verið gerðar á hvoru virku efni fyrir sig (kanaglíflozín og metformín). Samhliða lyfjagjöf kanaglíflozíns (300 mg einu sinni á sólarhring) og metformíns (2000 mg einu sinni á sólarhring) hafði ekki marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörfin, hvorki fyrir kanaglíflozín né metformín.

## **KANAGLÍFLÓZÍN**

### Lyfhrifa milliverkanir

#### *Þvagræsilyf*

Kanaglíflozín getur aukið áhrif þvagræsilyfja og getur aukið hættu á vessapurrd og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

EKKI er mælt með notkun kanaglíflozíns hjá sjúklingum sem fá hávirkni þvagræsilyf (loop-diuretics).

#### *Insúlín og insúlín seytingarörvar*

Insúlín og insúlín seytingarörvar, eins og súlfónýlúrealyf, geta valdið blóðsykursfalli. Því getur þurft minni skammta af insúlíni eða insúlín seytingarörva til að draga úr hættu á blóðsykursfalli þegar þau eru notuð samhliða Vokanamet (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Lyfjahvarfa milliverkanir

#### *Áhrif annarra lyfja á kanaglíflozín*

Umbrot kanaglíflozíns eru aðallega með glúkúrónsamtingu fyrir tilstilli UDP glúkúrónósýl transferasa 1A9 (UGT1A9) og 2B4 (UGT2B4). Kanaglíflozín flyst fyrir tilstilli P-glykópróteins (P-gp) og próteins sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (breast cancer resistant protein (BCRP)).

Ensímvírkjar (eins og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*], rífampicín, barbitúröt, phenýtóín, karbamazepín, rítónavír, efavírenz) geta stuðlað að minni útsetningu fyrir kanaglíflozín. Þegar kanaglíflozín var gefið ásamt rífampicíni (vírkjar ýmissa víkra flutnings- og lyfjaumbrotsensíma), dró um 51% úr altækri útsetningu (flatarmál undir þétniferli, AUC) fyrir kanaglíflozín og 28% úr hámarksþétni ( $C_{max}$ ). Þessi minnkaða útsetning fyrir kanaglíflozín getur dregið úr verkun.

Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem vírkjar bæði UGT ensím og flutningsprótein samhliða kanaglíflozín, þarf að fylgjast með blóðsykursstjórnun til þess að meta hvort svörun við kanaglíflozín sé fullnægjandi. Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem vírkjar UGT ensím samhliða kanaglíflozín, má íhuga að auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg tvisvar á sólarhring ef sjúklingar þola vel kanaglíflozín 50 mg tvisvar á sólarhring og þarfnast frekari blóðsykursstjórnunar (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Kólestyrámín getur mögulega minnkað útsetningu fyrir kanaglíflozín. Taka skal kanaglíflozín a.m.k. 1 klst. fyrir eða 4-6 klst. eftir notkun gallsýrubindiefnis til að lágmarka hugsanlega truflun á frásogi þeirra.

Rannsóknir á milliverkunum benda til að lyfjahvörf kanaglíflozíns breytist ekki vegna metformíns, hýdróklórótíazíðs, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradíól og levónorgestról), cíklósporíns og/eða próbenecíðs.

#### Áhrif kanaglíflozíns á önnur lyf

##### *Digoxín*

Gjöf kanaglíflozíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 7 daga ásamt stökum 0,5 mg skammti af digoxíni, fylgt eftir með 0,25 mg daglega í 6 daga jók AUC um 20% og  $C_{max}$  um 36% fyrir digoxín líklega vegna hömlunar á P-gp. Sýnt hefur verið fram á að kanaglíflozín hamlar P-gp *in vitro*. Fylgjast á með sjúklingum sem fá digoxín eða aðra hjartaglykósíða (t.d. digítosín) eins og við á.

##### *Dabigatran*

Áhrif samhliða notkunar með kanaglíflozín (vægur P-gp hemill) á dabigatran etexílat (P-gp hvarfefni) hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem þéttni dabigatrans getur aukist þegar kanaglíflozín er til staðar, skal viðhafa eftirlit (fylgjast með merki um blæðingar eða blóðleysi) þegar dabigatran er gefið samhliða kanaglíflozín.

##### *Simvastatín*

Gjöf kanaglíflozíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 6 daga ásamt stökum 40 mg skammti af simvastatíni (CYP3A4 hvarfefni) jók AUC um 12% og  $C_{max}$  um 9% fyrir simvastatín og 18% aukning á AUC og 26% aukning á  $C_{max}$  fyrir simvastatínsýru. Ekki er gert ráð fyrir að aukning á útsetningu fyrir simvastatíni og simvastatínsýru skipti máli klínískt.

Ekki er hægt að útiloka hömlun á próteini sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (BCRP) af völdum kanaglíflozíns í þörmum og því getur útsetning fyrir lyfjum sem flytjast fyrir tilstilli BCRP verið aukin, t.d. ákveðin statín eins og rósúvastatín og nokkur krabbameinslyf.

Í rannsóknum á milliverkunum hafði kanaglíflozín við stöðuga þéttni engin klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf metformíns, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethínýlestradíól og levónorgestról), glíbenklamíðs, paracetamóls, hýdróklórótíazíðs eða warfaríns.

#### Áhrif lyfs á rannsóknaniðurstöður

##### 1,5-AG greining

Aukning í útskilnaði glúkósa með þvagi samhliða notkun kanaglíflozíns getur ranglega sýnt lægri gildi 1,5-anhýdróglúcitól (1,5-AG) og gert mælingu 1,5-AG óáreiðanlega við mat á blóðsykursstjórnun. Því á ekki að nota 1,5-AG greiningu til að meta blóðsykursstjórnun sjúklinga sem nota Vokanamet. Fyrir frekari upplýsingar er ráðlegt að hafa samband við framleiðanda 1,5-AG greiningarprófsins.

#### **METFORMÍN**

##### Samsetning ekki ráðlögð

##### Alkóhól

Aukin hættu er á mjólkursýrublóðsýringu þegar um er að ræða bráða áfengiseitrun (einkum ef um er að ræða fastandi ástand, vannnæringu eða skerta lifrarstarfsemi) vegna virka efnisins metformíns sem er í Vokanamet (sjá kafla 4.4). Forðast á áfengisneyslu og lyf sem innihalda alkóhól.

##### Joðskuggaefni

Þegar joðskuggaefni eru gefin í æð við geislagreiningu getur það leitt til nýrnabilunar sem veldur uppsöfnun metformíns og hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Þess vegna á að stöðva gjöf Vokanamet

áður en eða á meðan slík greining er gerð og ekki á að hefja hana að nýju fyrr en 48 klukkustundum síðar og ekki fyrr en þú er að endurmeta nýrnastarfsemi og komast að því að hún sé eðlileg (sjá kafla 4.4).

#### Katjónaflutningskerfi

Milliverkun getur átt sér stað við samtímis gjöf lyfja sem eru skilin út í nýrnáplum með katjónaflutningskerfum (t.d. címetidín) og metformíns vegna samkeppni um nýrnápluflutningskerfið. Í rannsókn sem gerð var á 7 heilbrigðum sjálfboðaliðum var sýnt fram á að þegar címetidín var gefið 400 mg tvisvar á sólarhring, jók það AUC fyrir metformín um 50% og hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) um 81%. Þess vegna á að íhuga náðið eftirlit með blóðsykursstjórnun, aðlögun skammta á ráðlögðu skammtabili og breytingar á sykursýkismeðferð þegar lyf sem eru skilin út í nýrnáplum með katjónaflutningskerfinu eru gefin samhliða (sjá kafla 4.4 and 5.1).

#### Samsetningar sem kalla á varúðarreglur við notkun

Sykursterar (sem gefnir eru til inntöku og staðbundið), beta-2-örvar og þvagræsilyf hafa áhrif til hækkunar blóðsykurs. Upplýsa á sjúklinginn um þetta og auka tíðni eftirlits með blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar, þegar slík lyf eru annars vegar. Ef þurfa þykir á að aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfsins meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar henni lýkur.

Vegna hugsanlegrar minnkunar nýrnastarfsemi geta þvagræsilyf (einkum hávirkni þvagræsilyf (loop diuretics)) aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu í tengslum við metformín.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun kanaglíflozíns eins sér eða Vokanamet á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Takmarkað magn upplýsinga bendir til þess að ekki séu tengsl á milli notkunar á metformíni á meðgöngu og hættu á meðfæddri vansköpun. Dýrarrannsóknir með metformíni benda ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Vokanamet á meðgöngu. Hætta á meðferð með Vokanamet þegar ljóst er að þungun hefur orðið.

#### Brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á mjólkandi dýrum varðandi virk efni Vokanamet í sameiningu. Ekki er vitað hvort kanaglíflozín og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirbyggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturefnafræði hjá dýrum sýna að kanaglíflozín/umbrotsefni skiljast út í mjólk og sýna auk þess fram á lyfjafræðileg áhrif á ungvíði á spena og ungar rottur sem útsettar eru fyrir kanaglíflozíni. (sjá kafla 5.3). Metformín skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Vokanamet á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

#### Frjósemi

Áhrif Vokanamet á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð. Dýrarrannsóknir sýndu hvorki fram á áhrif kanaglíflozíns né metformíns á frjósemi (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Vokanamet hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður á sjúklingur að vera vakandi fyrir hættu á blóðsykursfalli þegar Vokanamet er notað sem

viðbótarmeðferð við insúlín eða insúlín seytingarörva og fyrir aukinni hættu á aukaverkunum sem tengjast skerðingu blóðrúmmáls, eins og stöðuháðu sundli (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

#### 4.8 Aukaverkanir

##### KANAGLÍFLÓZÍN

##### Samantekt um öryggi lyfs

Öryggi kanaglífólózíns var metið hjá 10.285 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, m.a. hjá 5.151 sjúklingum sem fengu kanaglífólózín samhliða metformíni. Auk þess var framkvæmd 18 vikna tvíblind 2. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu á 279 sjúklingum þar sem skammtur var gefinn tvisvar sinnum á sólarhring (kanaglífólózín 50 mg eða 150 mg sem viðbótarmeðferð við metformín 500 mg) og þar sem 186 sjúklingar voru meðhöndlaðir með kanaglífólózíni sem viðbótarmeðferð við metformín.

Aðalmat á öryggi og þoli fór fram í samantektargreiningu (n=2.313) á fjórum 26 vikna klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð með metformíni, metformíni og súlfónýlúrealyfi, og metformíni og píóglítazóni). Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð voru blóðsykursfall þegar insúlín eða súlfónýlúrealyf voru einnig notuð, hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum, þvagfærasýking og of mikil eða tíð þvaglát. Aukaverkanir sem urðu til þess að  $\geq 0,5\%$  allra sjúklinga sem fengu kanaglífólózín þurftu að hætta meðferð í þessum rannsóknnum voru hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum (0,7% kvenkyns sjúklinga) og húfubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga (0,5% karlkyns sjúklinga). Viðbótargreining á öryggi (m.a. langtímaupplýsingar) úr niðurstöðum allrar kanaglífólózín áætlunarinnar (rannsóknir með lyfleysu og með virkum samanburði) var gerð til þess að meta aukaverkanir sem greint var frá til þess að skilgreina aukaverkanirnar (sjá töflu 1) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

##### Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanirnar í töflu 1 byggjast á sameinaðri greiningu úr fjórum 26 vikna samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (n=2.313) sem lýst er hér fyrir ofan. Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar við notkun kanaglífólózíns um allan heim eftir markaðssetningu eru einnig taldar upp í töflunni. Aukaverkanirnar hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærum. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 1: Tafla með lista yfir aukaverkanir (MedDRA) úr samanburðarrannsóknnum með lyfleysu<sup>a</sup> og við notkun eftir markaðssetningu**

Líffæri Tíðni	Aukaverkun
<i>Efnaskipti og næring</i>	
Mjög algengar	Blóðsykursfall þegar insúlín eða súlfónýlúrealyf eru einnig notuð
Sjaldgæfar	Vessaþurrð*
Mjög sjaldgæfar	Ketónblóðsýring vegna sykursýki**
<i>Taugakerfi</i>	
Sjaldgæfar	Stöðuháð sundl*, yfirlíð*
<i>Æðar</i>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur*, réttstöðulágþrýstingur*

<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Hægðatregða, þorsti <sup>b</sup> , ógleði
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Útbrot <sup>c</sup> , ofsakláði
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisbjúgur <sup>d</sup>
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Sjaldgæfar	Beinbrot <sup>e</sup>
<b>Nýru og þvafæri</b>	
Algengar	Of mikil eða tíð þvaglát <sup>f</sup> , þvagfærasýking (tilkynnt hefur verið um nýra- og skjóðubólgu og þvagsýklasótt eftir markaðssetningu)
Sjaldgæfar	Nýrnabilun (aðallega í sambandi við skert blóðrúmmál)
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Mjög algengar	Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum <sup>**g</sup>
Algengar	Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga <sup>**h</sup>
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	Blóðfituröskun (dyslipidemia) <sup>i</sup> , aukin blóðkornaskil (hematocrit) <sup>**j</sup>
Sjaldgæfar	Aukið kreatínín í blóði <sup>**k</sup> , aukið þvagefni í blóði <sup>**l</sup> , aukið kalíum í blóði <sup>**m</sup> , aukið fosfat í blóði <sup>n</sup>

\* Tengjast blóðrúmmálsskerðing, sjá kafla 4.4.

\*\* Sjá kafla 4.4.

<sup>a</sup> Upplýsingar um öryggi úr nokkrum lykilrannsóknum (m.a. rannsóknir á sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi; eldri sjúklingum [≥ 55 ára til ≤ 80 ára], sjúklingum í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum) voru yfirleitt í samræmi við aukaverkanirnar í töflunni.

<sup>b</sup> Þorsti felur í sér þorsta, munnþurrk og ofurþorsta.

<sup>c</sup> Útbrot fela í sér roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, nabbaútbrot, kláðaútbrot, graftarbólguútbrot og blöðruútbrot.

<sup>d</sup> Byggt á reynslu af notkun kanaglíflozín eftir markaðssetningu.

<sup>e</sup> Tilkynnt var um beinbrot, 0,7% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 0,6% fyrir kanaglíflozín 300 mg, samanborið við 0,3% fyrir lyfleysu. Fyrir frekari upplýsingar sjá kafla um beinbrot hér fyrir neðan.

<sup>f</sup> Ofsamiga eða aukin þvaglátatíðni felur í sér ofsamigu, aukna þvaglátatíðni, skyndilega þvaglátapörf, næturþvaglát og aukið þvagmagn.

<sup>g</sup> Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum tekur til, sveppasýkingu í leggöngum og sköpum, skapa- og leggangabólgu, sýkingu í leggöngum, skapabólgu og sveppasýkingu í kynfærum.

<sup>h</sup> Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga tekur til húfubólgu, reðurhúfu- og forhúðarbólgu, hvítsveppahúfubólgu og sveppasýkingu í kynfærum.

<sup>i</sup> Meðalprósentaaukning frá upphafsgildum fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg á móti lyfleysu voru heildarkólesteról 3,4% og 5,2% á móti 0,9%; HDL-kólesteról 9,4% og 10,3% á móti 4,0%; LDL-kólesteról 5,7% og 9,3% á móti 1,3%; non-HDL-kólesteról 2,2% og 4,4% á móti 0,7%; þríglyseríð 2,4% og 0,0% á móti 7,6%.

<sup>j</sup> Meðalbreytingar frá upphafsgildum á blóðkornaskilum voru 2,4% og 2,5% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,0% fyrir lyfleysu.

<sup>k</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kreatíníni voru 2,8% og 4,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.

<sup>l</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á þvagefni í blóði voru 17,1% og 18,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 2,7% fyrir lyfleysu.

<sup>m</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á kalíum í blóði voru 0,5% og 1,0% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,6% fyrir lyfleysu.

<sup>n</sup> Meðalprósentaubreytingar frá upphafsgildum á fosfati í sermi voru 3,6% og 5,1% fyrir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### Aukaverkanir sem tengjast skertu blóðrúmmáli

Í sameinaðri greiningu á fjórum 26 vikna samanburðar rannsóknum með lyfleysu var tíðni allra aukaverkana sem tengdust skertu blóðrúmmáli (t.d. stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur, vessaþurrð og yfirlið) 1,2% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 1,3% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 1,1% fyrir lyfleysu. Tíðnin fyrir kanaglíflozín í tveimur samanburðarrannsóknum með virku lyfi var svipuð og hjá samanburðarlyfjunum.

Í sérstakri rannsókn á hjarta og æðum voru sjúklingarnir yfirleitt eldri og tíðni kvilla tengdum sykursýki hærri, tíðni aukaverkana sem tengdust skertu blóðrúmmáli var 2,8% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 4,6% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 1,9% fyrir lyfleysu.

Til þess að meta áhættuþætti þessara aukaverkana var gerð stærri sameinuð greining (N=9.439) með sjúklingum úr átta 3. stigs samanburðarrannsóknum m.a. með báðum styrkleikum kanaglíflozíns. Í þessari sameinuðu greiningu var yfirleitt hærri tíðni þessara aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu hávirkni þvagræsilyf, sjúklingum með upphafsgildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> og sjúklingum ≥ 75 ára. Hjá sjúklingum á hávirkni þvagræsilyfjum var tíðnin 3,2% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 8,8% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 4,7% hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum með grunnlínugildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> til < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun (CrCl) 30 til < 60 ml/mín. var tíðnin 4,8% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 8,1% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 2,6% hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára var tíðnin 4,9% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 8,7% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við 2,6% hjá viðmiðunarhópnum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Í sérstöku hjarta- og æðarannsókninni og stóru sameinuðu greiningunni, var ekki aukinn fjöldi sem þurfti að hætta meðferð með kanaglíflozíni vegna aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli og alvarlegum aukaverkunum tengdum blóðrúmmálsskerðingu.

### Blóðsykursfall í viðbótarmeðferð með insúlíni eða insúlín seytingarörvum

Tíðni blóðsykursfalls var lítil (u.þ.b. 4%) hjá meðferðarhópnum, þar á meðal lyfleysuhópnum, í einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með metformíni. Þegar kanaglíflozíni var bætt við insúlínmeðferð kom blóðsykursfall fram hjá 49,3% sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 48,2% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring, og 36,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu og verulegt blóðsykursfall kom fram hjá 1,8% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 2,7% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 2,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þegar kanaglíflozíni var bætt við meðferð með súlfónýlúrealyfi kom blóðsykursfall fram hjá 4,1% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 12,5% sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring, og 5,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.2 og 4.5).

### Sveppasýking í kynfærum

Greint var frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum (m.a. leggangabólgu og sveppasýkingu í leggöngum og sköpum) hjá 10,4% og 11,4% kvenkyns sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring, samanborið við 3,2% kvenkyns sjúklinga sem fengu lyfleysu. Oftast var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum fyrstu fjóra mánuði kanaglíflozín meðferðar. Hjá kvenkyns sjúklingum sem fengu kanaglíflozín fengu 2,3% fleiri en eina sýkingu. Alls hættu 0,7% allra kvenkyns sjúklinga meðferð með kanaglíflozíni vegna hvítsveppasýkingar í leggöngum og sköpum (sjá kafla 4.4).

Greint var frá hvítsveppahúfubólgu eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu hjá 4,2% karlkyns sjúklinga sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og 3,7% þeirra sem fengu kanaglíflozín 300 mg

einu sinni á sólarhring, samanborið við 0,6% karlkyns sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá karlkyns sjúklingum sem fengu kanaglíflozín fengu 0,9% fleiri en eina sýkingu. Alls hættu 0,5% karlkyns sjúklinga meðferð með kanaglíflozín vegna hvítsveppahúfubólgu eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþröng og stundum var umskorið í kjölfarið (sjá kafla 4.4).

#### Þvagfærasýkingar

Algengara var að greint væri frá þvagfærasýkingu eftir kanaglíflozín 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhring (5,9% á móti 4,3%) samanborið við 4,0% fyrir lyfleysu. Flestar sýkingarnar voru vægar eða í meðallagi og ekki var aukin tíðni á alvarlegum aukaverkunum. Sjúklingar svöruðu hefðbundinni meðferð meðan þeir héldu áfram á kanaglíflozín meðferð.

#### Beinbrot

Í rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum, þar sem þátttakendur voru 4.327 sjúklingar með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða í mikilli hættu á hjarta- og æðasjúkdómi, var algengi beinbrota 1,6, 1,6 og 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar fyrir kanaglíflozín 100 mg, kanaglíflozín 300 mg og lyfleysu, talið í sömu röð, þar sem munur varðandi brot kom fyrst fram á fyrstu 26 vikum meðferðar. Í öðrum rannsóknum á sykursýki tegund 2 með kanaglíflozín, þar sem u.þ.b. 5.800 almennir sjúklingar með sykursýki tóku þátt kom ekki fram neinn munur á hættu á brotum samanborið við viðmiðunarhóp. Kanaglíflozín hafði ekki skaðleg áhrif á beinþéttni eftir meðferð í 104 vikur.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir (≥ 65 ára)

Í samantektargreiningu á átta samanburðarrannsóknum með lyfleysu og með virkum lyfjum var öryggi hjá öldruðum sjúklingum yfirleitt í samræmi við öryggi hjá yngri sjúklingum. Hærrí tíðni aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli (eins og stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur) kom fram hjá sjúklingum ≥ 75 ára, með tíðninni 4,9% fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring, 8,7%, fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og 2,6% fyrir viðmiðunarhóp. Greint var frá lækkun eGFR (-3,6% og -5,2%) með kanaglíflozín 100 mg og kanaglíflozín 300 mg samanborið við viðmiðunarhóp (-3,0%) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Metformín

Í töflu 2 koma fram aukaverkanir flokkaðar eftir líffærum og tíðni sem skráðar voru hjá sjúklingum sem fengu metformín sem einlyfjameðferð og sem komu ekki fram hjá sjúklingum sem fengu kanaglíflozín. Tíðniflokkar byggjast á upplýsingum úr samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir metformín.

**Tafla 2: Tíðni aukaverkana af metformíni samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu**

Líffæri Tíðni	Aukaverkun
<b><i>Efnaskipti og næring</i></b>	
Koma örsjaldan fyrir	Mjólkursýrublóðsýring, B <sub>12</sub> vítamínskortur
<b><i>Taugakerfi</i></b>	
Algengar	Truflun á bragðskyni
<b><i>Meltingarfæri</i></b>	
Mjög algengar	Einkenni frá meltingarfærum <sup>b</sup>
<b><i>Húð og undirhúð</i></b>	
Koma örsjaldan fyrir	Hörundsroði, kláði, ofsakláði
<b><i>Lifur og gall</i></b>	
Koma örsjaldan fyrir	Óeðlileg gildi úr lifrarprófum, lifrabólga

<sup>a</sup> Langtíma meðferð með metformíni hefur tengst minna frásogi B<sub>12</sub> vítamíns sem getur örsjaldan valdið klínískt marktækum B<sub>12</sub> vítamínskorti (t.d. risakímfrumublóðleysi (megaloblastic anaemia)).

<sup>b</sup> Einkenni frá meltingarfærum svo sem ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkur og lystarleysi koma oftast fyrir í upphafi meðferðar og ganga yfirleitt til baka af sjálfu sér.



### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

### Kanaglíflozín

Stakir skammtar allt að 1.600 mg af kanaglíflozín hjá heilbrigðum einstaklingum og kanaglíflozín 300 mg tvisvar á sólarhring í 12 vikur hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 þöldust yfirleitt vel.

### Metformín

Blóðsykursfall hefur ekki komið fram með skammti af metformínhýdróklóríði allt að 85 g þrátt fyrir að mjólkursýrublóðsýring hafi komið fyrir við slíkar aðstæður. Mjög mikil ofskömmun metformíns eða samhliða hætta getur valdið mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring kallar á tafarlausa læknaaðstoð og sjúkrahusinnlögn. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metformín er blóðskilun.

### Meðferð

Ef til ofskömmunar Vokanamet kemur er stuðningsmeðferð skynsamleg t.d. að fjarlægja lyf sem hefur ekki frásogast úr meltingarvegi, fylgjast með klínísku ástandi og grípa til aðgerða ef klínískt ástand sjúklings krefst. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metformín er blóðskilun. Overulega var unnt að fjarlægja kanaglíflozín með 4 klst. blóðskilun. Ekki er gert ráð fyrir að hægt sé að fjarlægja kanaglíflozín með kviðskilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, í blöndum. ATC-flokkur: A10BD16.

### Verkunarháttur

Vokanamet er blanda tveggja blóðsykurslækkandi lyfja með mismunandi- og samlegðaráhrif til að bæta blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: Kanaglíflozín sem er hemill á natríum glúkósa co-transporter 2 (SGLT2) flutningspróteinið og metformínhýdróklóríð sem tilheyrir flokki bígúaníða.

### **KANAGLÍFLOZÍN**

SGLT2-flutningspróteinið, sem er tjáð í nærpíplum, er ábyrgt fyrir meginhluta endurfrásogs á glúkósa sem hefur útskilist í nýrnaþíplum. Sýnt hefur verið fram á aukið endurfrásog glúkósa frá nýrum hjá sjúklingum með sykursýki, sem getur stuðlað að viðvarandi aukinni glúkósaþéttni í blóði. Kanaglíflozín er virkur SGLT2-hemill til inntöku. Með því að hamla SGLT2 dregur kanaglíflozín úr endurfrásogi glúkósa og lækkar nýrnaþröskuld fyrir glúkósa (RT<sub>G</sub>) og eykur þar með útskilnað glúkósa með því sem dregur úr aukinni glúkósaþéttni í plasma með þessum insúlínóháða verkunarhætti hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Þessi aukning á útskilnaði glúkósa í þvagi vegna SGLT2-hömlunar leiðir einnig til osmótískrar þvagræsingar sem getur lækkað slagbilsþrýsting.

Aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi leiðir til kaloríutaps og þar með lægri líkamsþyngdar eins og hefur komið fram í rannsóknum á sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Sú verkun kanaglífólzíns að auka útskilnað glúkósa í þvag dregur úr glúkósaþéttni í plasma og er insúlínóháð. Í klínískum rannsóknum á kanaglífólzín batnaði starfsemi betafrumna samkvæmt mati á samvægislíkani (homeostasis model assessment; HOMA) fyrir betafrumur og insúlínseyting betafrumna óx, sem svörun eftir blandaða máltíð.

Í 3. stigs rannsókn lækkaði glúkósi meira eftir máltíð þegar 300 mg af kanaglífólzín var gefið einu sinni á sólarhring fyrir máltíð en þegar 100 mg skammtur var gefinn einu sinni á sólarhring. Þessi áhrif 300 mg skammts af kanaglífólzín geta að hluta til verið vegna staðbundinnar hömlunar SGLT1 í þörmum (mikilvægt í flutningi glúkósa í þörmum) sem tengist tímabundinni hárrí þéttni kanaglífólzíns í þörmum áður en lyfið frásogast (kanaglífólzín er vægur hemill á SGLT1 flutningspróteinið). Rannsóknir hafa ekki sýnt fram á vanfrásog glúkósa með kanaglífólzín.

## METFORMÍN

Metformín er bígúaníð með blóðsykurslækkandi áhrif, lækkar bæði grunn og eftirmáltíðar glúkósa í plasma. Það örvar ekki insúlínseytingu og veldur því ekki blóðsykurslækkun.

Verkunarháttur metformíns getur verið þrenns konar:

- með lækkun á glúkósaframleiðslu í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógensundrun
- í vöðva, með því að auka insúlínnaemi og bæta þannig útlæga glúkósa upptöku og nýtingu
- og með því að tefja frásog glúkósa frá þörmum

Metformín örvar glýkógenmyndun í frumum með áhrifum á glýkógensyntasa. Metformín eykur flutningsgetu sértækra glúkósaflutningspróteina í himnum, GLUT-1 og GLUT-4.

Í mönnum hefur metformín góð áhrif á fituefnaskipti, óháð áhrifum þess á blóðsykurshækkun. Sýnt hefur verið fram á þetta við lækningalega skammta í löngum eða frekar löngum klínískum samanburðarrannsóknum: metformín lækkar heildarkólesteról, LDL-C og magn þríglýseríða.

## Lyfhrif kanaglífólzíns

Eftir stakan skammt og endurtekna skammta kanaglífólzíns til inntöku hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 kom skammtaháð lækkun á  $RT_G$  og aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi í ljós. Með upphafsgildi  $RT_G$  u.þ.b. 13 mmól/l kom hámarksbæling í ljós á 24 klst. meðalgildi  $RT_G$  eftir 300 mg sólarhringsskammt í u.þ.b. 4 mmól/l til 5 mmól/l hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í 1. stigs rannsóknum, sem bendir til lítillar hættu á meðferðartengdu blóðsykursfalli. Lækkun  $RT_G$  leiddi til aukins útskilnaðar glúkósa í þvagi hjá sjúklingum með sykursýki 2 sem fengu annaðhvort 100 mg eða 300 mg á sólarhring af kanaglífólzín á bilinu 77 g/sólarhring til 119 g/sólarhring í 1. stigs rannsóknunum, útskilnaður glúkósa í þvagi sem kom fram þýðir tap sem nemur 308 kkal/sólarhring til 476 kkal/sólarhring.  $RT_G$  lækkunin og aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi hélt áfram á 26 vikna skammtatímabili hjá sjúklingar með sykursýki af tegund 2. Miðlungsaukning (yfirleitt < 400 ml til 500 ml) á sólarhringsmagni þvags kom fram sem dró úr á nokkrum meðferðardögum. Útskilnaður þvagsýru með þvagi jókst tímabundið með kanaglífólzín (jókst um 19% frá upphafsgildi á degi 1 og minnkaði síðan í 6% á degi 2 og 1% á degi 13). Þessu fylgdi u.þ.b. 20% viðvarandi lækkun á þéttni þvagsýru í sermi.

## Verkun og öryggi

Samhliða gjöf kanaglífólzíns og metformíns hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki höfðu náð nægilegri stjórn með metformíni annaðhvort einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum.

Ekki hafa verið gerðar neinar klínískar rannsóknir á verkun Vokanamet, samt sem áður var jafngildi Vokanamet metið miðað við samhliðagjöf kanaglíflozín og metformíns gefið heilbrigðum einstaklingum hvort í sinni töflunni.

## KANAGLÍFLÓZÍN

Alls tóku 10.285 sjúklingar með sykursýki tegund 2 þátt í níu tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum á verkun og öryggi til þess að meta áhrif kanaglíflozín á blóðsykursstjórnun, þar á meðal voru 5.151 sjúklingar sem fengu samhliðameðferð með kanaglíflozín og metformíni. Sjúklingar sem fengu kanaglíflozín dreifðust milli kynþátta með eftirfarandi hætti: 72% þátttakendanna voru hvítir, 16% asískir, 4% svartir og 8% tilheyrðu öðrum kynþætti. 16% sjúklinga voru af rómönskum uppruna. U.þ.b. 58% sjúklinganna voru karlar. Meðalaldur sjúklinga var 59,6 ár (á bilinu 21 árs til 96 ára), 3.082 sjúklinganna voru  $\geq 65$  ára og 510 sjúklinganna  $\geq 75$  ára. 58% sjúklinganna voru með líkamsþyngdarstuðul (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

### Samanburðarrannsóknir með lyfleysu

Kanaglíflozín var rannsakað sem tvílyfjameðferð með metformíni, tvílyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi, þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi, þrílyfjameðferð með metformíni og píóglítazóni, sem viðbótarmeðferð með insúlíni og sem einlyfjameðferð (tafla 3). Almennt séð var árangur af meðferð með kanaglíflozín klínískt og tölfræðilega marktækur ( $p < 0,001$ ) miðað við lyfleysu með tilliti til blóðsykursstjórnunar, m.a. sykurbundinn blóðrauði (HbA<sub>1c</sub>), hlutfalls sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ , breytingar frá fastandi upphafsgildi glúkósa í plasma og 2 klst. eftir máltíð. Einnig varð lækking á líkamsþyngd og lækking á slagbilsþrýstingi miðað við lyfleysu.

**Tafla 3: Niðurstöður úr klínískum samanburðar rannsóknum með lyfleysu<sup>a</sup>**

<b>Tvílyfjameðferð með metformíni (26 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + metformín</b>		<b>Lyfleysa + metformín (n=183)</b>
	<b>100 mg (n=368)</b>	<b>300 mg (n=367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,94	7,95	7,96
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,79	-0,94	-0,17
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) sem ná HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	88,7	85,4	86,7
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-3,7	-4,2	-1,2
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Þrjúlyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (26 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + metformín og sulfónýlúrealyf</b>		<b>Lyfleysa + metformín og sulfónýlúrealyf (n=156)</b>
	<b>100 mg (n=157)</b>	<b>300 mg (n=156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,13	8,13	8,12
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,85	-1,06	-0,13
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>

<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	93,5	93,5	90,8
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,1	-2,6	-0,7
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Viðbótarmeðferð með insúlíni<sup>d</sup> (18 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + insúlín</b>		<b>Lyfleysa + insúlín (n=565)</b>
	<b>100 mg (n=566)</b>	<b>300 mg (n=587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,33	8,27	8,20
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,63	-0,72	0,01
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	96,9	96,7	97,7
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-1,8	-2,3	0,1
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (97,5% CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

<sup>b</sup> p<0,001 samanborið við lyfleysu.

<sup>c</sup> Á ekki við.

<sup>d</sup> Kanaglíflozín sem viðbótarmeðferð við insúlín (með eða án annarra blóðsykurslækkandi lyfja).

Auk rannsóknanna sem kynntar eru hér að ofan voru niðurstöður varðandi áhrif á blóðsykur, sem fram kom í 18 vikna undirrannsókn á tvílyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi og 26 vikna þrílyfjameðferð með metformíni og píóglítazóni, yfirleitt sambærilegar við niðurstöður annarra rannsókna.

Sérstök rannsókn með samhliðagjöf kanaglíflozíns 50 mg og 150 mg skammta tvisvar sinnum á sólarhring sem tvíþætt meðferð með metformíni sýndi bæði klíniska og tölfræðilega marktækar niðurstöður samanborið við lyfleysu m.t.t. blóðsykurstjórnunar, þ.m.t. HbA<sub>1c</sub>, hundraðshlutfall sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub> < 7%, breytingu frá grunnlínu fastandi plasma glúkósa (FPG) og lækkun líkamsþunga eins og fram kemur í töflu 4.

**Tafla 4: Niðurstöður verkunar frá klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á kanaglíflozíni, gefið tvisvar sinnum á sólarhring<sup>a</sup>**

	<b>Kanaglíflozín</b>		<b>Lyfleysa (n=93)</b>
	<b>50 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n=93)</b>	<b>150 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n=93)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,63	7,53	7,66
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,45	-0,61	-0,01
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,44 <sup>b</sup> (-0,637; -0,251)	-0,60 <sup>b</sup> (-0,792; -0,407)	N/A <sup>c</sup>

<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	90,59	90,44	90,37
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,8	-3,2	-0,6
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-3,1; -1,3)	-2,6 <sup>b</sup> (-3,5; -1,7)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Þýðið sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við síðustu mælingu í rannsókn.

<sup>b</sup> p<0,001 samanborið við lyfleysu.

<sup>c</sup> Á ekki við.

<sup>d</sup> p=0,013 samanborið við lyfleysu.

#### Rannsóknir með samanburði við virkt lyf

Kanaglíflozín var borið saman við glímepíríð sem tvílyfjameðferð með metformíni og borið saman við sítaglíptín sem þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (tafla 5). Með kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring í tvílyfjameðferð með metformíni varð sambærileg lækkun á HbA<sub>1c</sub> frá grunnlínugildi og eftir 300 mg varð enn meiri lækkun (p<0,05) á HbA<sub>1c</sub> samanborið við glímepíríð og þannig var sýnt fram á að verkunin er ekki lakari (non-inferiority). Færri sjúklingar sem fengu kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring (5,6%) og kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring (4,9%) urðu a.m.k. einu sinni fyrir blóðsykursfalli á 52 vikna meðferðartímabili samanborið við hópinn sem fékk glímepíríð (34,2%). Í rannsókn, þar sem samanburður var gerður á kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring og sítaglíptíni 100 mg í þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi, var sýnt fram á að verkun kanaglíflozín var ekki lakari (p<0,05) og betra (p<0,05) varðandi lækkun á HbA<sub>1c</sub> miðað við sítaglíptín. Tíðni blóðsykursfalls með kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring var 40,7% og með sítaglíptíni 100 mg 43,2%. Einnig kom fram marktæk lækkun líkamsþyngdar og lækkun slagbilþrýstings samanborið við glímepíríð og sítaglíptín.

**Tafla 5: Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með virkum samanburði<sup>a</sup>**

<b>Samanburður við glímepíríð sem tvílyfjameðferð með metformíni (52 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín + metformín</b>		<b>Glímepíríð (aðlagður) + metformín (n=482)</b>
	<b>100 mg (n=483)</b>	<b>300 mg (n=485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,78	7,79	7,83
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,82	-0,93	-0,81
Mismunur miðað við glímepíríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Líkamsþyngd</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	86,8	86,6	86,6
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-4,2	-4,7	1,0
Mismunur miðað við glímepíríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>Samanburður við sítaglíptín sem þrílyfjameðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (52 vikur)</b>			
	<b>Kanaglíflozín 300 mg + metformín og sulfónýlúrealyf (n=377)</b>		<b>Sítaglíptín 100 mg + metformín og sulfónýlúrealyf (n=378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,12		8,13

Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-1,03	-0,66
Mismunur miðað við sítagliptín (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/A <sup>c</sup>
<b>Sjúklingar (%) með HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6	35,3
<b>Líkamsþyngd</b>		
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	87,6	89,6
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,5	0,3
Mismunur miðað við sítagliptín (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

<sup>b</sup> p<0,05.

<sup>c</sup> Á ekki við.

<sup>d</sup> p<0,001.

### Sérstakir sjúklingahópar

Í tveimur rannsóknum sem gerðar voru á sérstökum sjúklingahópum (eldri sjúklingar og sjúklingar í mikilli áhættu varðandi hjarta- og æðasjúkdóma) var kanaglíflozín bætt við hjá sjúklingum sem voru á stöðugri sykursýkismeðferð (mataræði, einlyfjameðferð eða samsett meðferð).

### Aldraðir sjúklingar

Alls 714 sjúklingar  $\geq 55$  ára til  $\leq 80$  ára (227 sjúklingar 65 ára til  $< 75$  ára og 46 sjúklingar 75 ára til  $\leq 80$  ára) með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun á sykursykursýkimeðferð (blóðsykurslækkandi lyf og/eða á sérstöku mataræði ásamt æfingum) tóku þátt í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 26 vikur. Tölfræðilega marktækar (p<0,001) breytingar frá grunnlínugildi HbA<sub>1c</sub> miðað við lyfleysu -0,57% komu fram fyrir 100 mg einu sinni á sólarhring og -0,70% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Fastandi glúkósi í plasma

Í fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu með kanaglíflozín sem einlyfjameðferð eða viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, varð meðalbreyting frá grunnlínugildi fastandi glúkósa -1,2 mmól/l til -1,9 mmól/l fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og -1,9 mmól/l til -2,4 mmól/l fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring miðað við lyfleysu. Þessar lækkanir voru viðvarandi meðferðartímabilið og nálægt hámarki fyrsta meðferðardaginn.

### Glúkósagildi eftir máltíð

Þegar notuð var blönduð máltíð sem álag, dró úr glúkósa eftir máltíð miðað við grunnlínugildi samanborið við lyfleysu eða um -1,5 mmól/l til -2,7 mmól/l fyrir kanaglíflozín 100 mg einu sinni á sólarhring og -2,1 mmól/l til -3,5 mmól/l fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring þegar kanaglíflozín var gefið sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, vegna lækkunar á þéttni glúkósa fyrir máltíð og vegna minnkaðs glúkósa eftir máltíð.

### Líkamsþyngd

Kanaglíflozín 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhringsem tví- eða þriggjalýfja viðbótarmeðferð með metformíni olli tölfræðilega marktækri lækkun á líkamsþyngd á 26 vikum miðað við lyfleysu. Í tveimur 52 vikna rannsóknum með samanburði við virk lyf, þar sem gerður var samanburður á kanaglíflozín við glimepiríði og sítagliptíni, varð viðvarandi og tölfræðilega marktæk meðaltalslækkun á líkamsþyngd fyrir kanaglíflozín sem viðbótarmeðferð við metformín -4,2% fyrir kanaglíflozín 100 mg og -4,7% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við samsetninguna gímepíríð og metformín (1,0%) og -2,5% fyrir kanaglíflozín 300 mg einu sinni á sólarhring í samsettri meðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi samanborið við sítagliptín í samsettri meðferð með metformíni og sulfónýlúrealyfi (0,3%).

Hjá undirhópi sjúklinga (n=208) úr samanburðarrannsókninni með virku lyfi á tvílyfjameðferð með metformíni, sem fóru í beinþéttimælingu (DXA) og tölvusneiðmynd af kvið (CT) til þess að meta líkamssamsetningu, kom fram að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdarmissis með kanaglífólzíninu var vegna taps á fitumassa þar sem tap innyflafitu og húðkviðfitu var svipað. Í klínískri rannsókn á eldri sjúklingum tóku 211 sjúklingar þátt í undirannsókn á líkamssamsetningu með DXA líkamssamsetningargreiningu. Í ljós kom að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdartaps sem tengdist kanaglífólzíninu voru vegna fitutaps miðað við lyfleysu. Engar þýðingarmiklar breytingar á beinþéttni voru í frauðbeini og skelbeini.

#### Öryggi varðandi hjarta og æða

Fyrirfram ákveðin bráðabrigðasafngreining á meiriháttar hjarta- og æðasjúkdómum var gerð í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum með 9.632 sjúklingum með sykursýki tegund 2, þar á meðal 4.327 sjúklingum (44,9%) með hjarta- og æðasjúkdóm eða í mikilli hættu á hjarta og æðasjúkdómum og sem eru þátttakendur í yfirstandandi hjarta- og æðarannsókn. Áhættuhlutfall fyrir samsettan aðalendapunkt (dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, heilaslag sem leiddi ekki til dauða, hjartadrep sem leiddi ekki til dauða og hvíkul hjartaöng sem krafðist sjúkrahússinnlagnar) fyrir kanaglífólzín (báðir styrkleikar sameinaðir) á móti samanburði við virk lyf og lyfleysu var 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); því voru engar vísbendingar um aukna hættu á hjarta og æðar með kanaglífólzíninu miðað við samanburð. Áhættuhlutfall var svipað fyrir 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhring.

#### Blóðþrýstingur

Greining á fjórum 26 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu (n=2.313) sýndi meðaltalslækkun í slagbilsþrýstingi fyrir kanaglífólzín 100 mg einu sinni á sólarhring -3,9 mmHg og fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring -5,3 mmHg, samanborðið við lyfleysu (-0,1 mmHg) og minni áhrif á þanbilsþrýsting þar sem meðaltalsbreyting fyrir canagliflozin 100 mg einu sinni á sólarhring var -2,1 mmHg og fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring var -2,5 mmHg, samanborðið við lyfleysu (-0,3 mmHg). Ekki var greinanleg breyting á hjartsláttartíðni.

#### Sjúklingar með grunnlínugildi $HbA_{1c}$ > 10% til ≤ 12%

Í undirannsókn á sjúklingum með upphafsgildi  $HbA_{1c}$  > 10% til ≤ 12%, með kanaglífólzín sem einlyfjameðferð, lækkaði  $HbA_{1c}$  miðað við grunnlínugildi (ekki aðlagð að lyfleysu) um -2,13% fyrir kanaglífólzín 100 mg og -2,56% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring.

## METFORMÍN

Í framvirkri, slembiraðaðri rannsókn (UKPDS) hefur verið sýnt fram á langtímaávinning af gaumgæfilegri blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Við greiningu á niðurstöðum fyrir of þunga sjúklinga sem fengu metformín eftir að mataræði eitt sér hafði brugðist kom eftirfarandi í ljós:

- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum fylgikvillum hjá metformínhópi (29,8 tilvik/1.000 sjúklingaár) miðað við mataræði eitt sér (43,3 tilvik/1.000 sjúklingaár),  $p=0,0023$  og miðað við hópana á einlyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu (40,1 tilvik/1.000 sjúklingaár),  $p=0,0034$
- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum dauðsföllum: metformín 7,5 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 12,7 tilvik/1.000 sjúklingaár,  $p=0,017$
- marktækt minni heildarhætta á dauðsföllum í heild: metformín 13,5 tilvik/1.000 sjúklingaár miðað við mataræði eitt sér 20,6 tilvik/1.000 sjúklingaár, ( $p=0,011$ ) og miðað við hópana á einlyfjameðferð með sulfónýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu 18,9 tilvik/1.000 sjúklingaár ( $p=0,021$ )
- marktækt minni heildarhætta á hjartadrepum: metformín 11 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 18 tilvik/1.000 sjúklingaár, ( $p=0,01$ ).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Vokanamet hjá öllum undirhópum barna við sykursýki tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### VOKANAMET

Jafngildisrannsókn sem gerð var á heilbrigðum einstaklingum sýndi að samsettu töflurnar af Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg og 150 mg/1.000 mg eru jafngildar og samhliða gjöf af sambærilegum skömmtum af kanaglíflozín og metformíni í hvort í sinni töflunni.

Gjöf Vokanamet 150 mg/1.000 mg með mat sýndi enga breytingu í heildarútsetningu á kanaglíflozín. Engin breyting var á AUC fyrir metformín; samt sem áður minnkaði meðaltals hámarksþéttni metformíns í plasma um 16% þegar gefið með mat. Seinkun á hámarksþéttni í plasma kom fram hjá báðum efnunum (2 klst. fyrir kanaglíflozín og 1 klst. fyrir metformín) þegar gefið eftir máltíð. Þessar breytingar eru ekki taldar klínískt mikilvægar. Þar sem mælt er með því að taka metformín með mat til að draga úr tíðni aukaverkana á meltingarfæri þá er ráðlagt að taka Vokanamet með mat til að draga úr óþægindum í meltingarfærum sem tengjast metformíni.

### KANAGLÍFLÓZÍN

Lyfjahvörf kanaglíflozíns eru í meginatriðum svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki tegund 2. Eftir inntöku á stökum 100 mg og 300 mg skammti hjá heilbrigðum einstaklingum frásogast kanaglíflozín hratt og hámarksplasmaþéttni (miðgildi  $t_{max}$ ) var náð 1 klst. til 2 klst. eftir gefinn skammt.  $C_{max}$  og AUC fyrir kanaglíflozín í plasma jókst í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 50 mg til 300 mg. Lokahelmingunartími ( $t_{1/2}$ ) (sem meðalgildi  $\pm$  staðalfrávik) var  $10,6 \pm 2,13$  klst. fyrir 100 mg og  $13,1 \pm 3,28$  klst. fyrir 300 mg. Jafnvægi var náð eftir 4 daga til 5 daga með skömmtuninni kanaglíflozín 100 mg til 300 mg einu sinni á sólarhring. Lyfjahvörf kanaglíflozíns eru ekki háð tíma og það safnast fyrir í plasma í allt að 36% eftir endurtekna 100 mg og 300 mg skammta.

### Frásog

Meðalgildi heildaraðgengis eftir inntöku kanaglíflozíns er u.þ.b. 65%. Fiturík fæða samhliða gjöf kanaglíflozíns hafði engin áhrif á lyfjahvörf kanaglíflozíns, því má taka kanaglíflozín með mat eða án (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Meðalgildi dreifingarrúmmáls ( $V_d$ ) kanaglíflozíns við jafnvægi var 119 lítrar eftir staka innrennslisgjöf í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum, sem bendir til mikillar dreifingar í vefi. Kanaglíflozín er í miklum mæli bundið próteinum í plasma (99%), aðallega albúminí. Próteinbinding er óháð plasmaþéttni kanaglíflozíns. Ekki er merkjanleg breyting á próteinbindingu í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

### Umbrot

O-glúkúrónering er aðalumbrots- og útskilnaðarleið kanaglíflozíns, sem verður aðallega fyrir glúkúróneringu fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT2B4 í tvö óvirk O-glúkúróníð umbrotsefni. Umbrot kanaglíflozín fyrir tilstilli CYP3A4 (oxun) er minniháttar (u.þ.b. 7%) hjá mönnum.



Í *in vitro* rannsóknum hamlaði kanaglíflozín ekki sýtókróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 né virkjaði CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 við hærri þéttni en við meðferðarskammta. Ekki komu fram klínískt mikilvæg áhrif á CYP3A4 *in vivo* (sjá kafla 4.5).

### Brotthvarf

Eftir inntöku staks skammt af [<sup>14</sup>C] kanaglíflozín hjá heilbrigðum einstaklingum, 41,5%, 7,0% og 3,2% af gefnum geislamerktum skammti fannst í hægðum sem kanaglíflozín, hýdroxýlerað umbrotsefni og *O*-glúkúróníð umbrotsefni, talið í sömu röð. Lifrarþarmahringrás kanaglíflozíns var hverfandi.

U.þ.b. 33% af gefnum geislamerktum skammti skilst út með þvagi, aðallega sem *O*-glúkúróníð umbrotsefni (30,5%). Minna en 1% af skammtinum skilst út sem óbreytt kanaglíflozín í þvagi. Nýrnaúthreinsun 100 mg og 300 mg skammta af kanaglíflozín var á bilinu 1,30 ml/mín. til 1,55 ml/mín.

Úthreinsun kanaglíflozíns er lítil, meðal heildarúthreinsun er u.þ.b. 192 ml/mín. hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf í bláæð.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Lyfjahlöf kanaglíflozíns 200 mg voru metin í einskammta opinni rannsókn og mat lagt á sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi (flokkad samkvæmt CrCl byggt á Cockroft-Gault jöfnunni) borið saman við heilbrigða einstaklinga. Í rannsókninni voru 8 einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl ≥ 80 ml/mín.), 8 einstaklingar með væga skerðingu (CrCl 50 ml/mín. til < 80 ml/mín.), 8 einstaklingar með í meðallagi mikla skerðingu (CrCl 30 ml/mín. til < 50 ml/mín.) og 8 einstaklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) og einnig 8 með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun.

C<sub>max</sub> fyrir kanaglíflozín jókst í meðallagi mikið eða um 13% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 29% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 29% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en ekki hjá sjúklingum sem voru í skilun. Miðað við hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC fyrir kanaglíflozín um u.þ.b. 17% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 63% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 50% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en var svipuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Óverulega er hægt að fjarlægja kanaglíflozín með blóðskilun.

#### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Miðað við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi er hlutfall margfeldis meðaltals C<sub>max</sub> og AUC<sub>∞</sub> fyrir kanaglíflozín 107% og 110%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk A (vægt skert lifrarstarfsemi) og 96% og 111%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk B (meðalskert) lifrarstarfsemi eftir gjöf staks 300 mg skammts af kanaglíflozín.

Ekki er talið að þessi munur hafi klíníska þýðingu.

#### *Aldraðir (≥ 65 ára)*

Aldur hafði enga klíníska þýðingu í sambandi við lyfjahlöf kanaglíflozíns byggt á þýðisgreiningu á lyfjahlöfum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

### Börn

Rannsóknir á lyfjahlöfum kanaglíflozíns hjá börnum hafa ekki verið gerðar.

### Aðrir sérstakir sjúklingshópar

#### Lyfjaerfðafræði

Bæði UGT1A9 og UGT2B4 geta orðið fyrir genafjölbreytni. Í samantektargreiningu á klínískum gögnum kom í ljós 26% aukning á AUC fyrir kanaglíflozín hjá UGT1A9\*1/\*3 berum og 18% hjá UGT2B4\*2/\*2 berum. Ekki er gert ráð fyrir að þessi aukna útsetning fyrir kanaglíflozín skipti máli klínískt. Áhrif þess að vera með hreina arfgerð (UGT1A9\*3/\*3, tíðni < 0,1%) eru líklega greinilegri en hafa ekki verið rannsökuð.

Kyn, kynþáttur/uppruni og líkamsþyngdarstuðull hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf kanaglíflozíns samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

### METFORMÍN

#### Frásög

Eftir skammt til inntöku af metformínhýdróklóríði næst  $C_{max}$  eftir 2,5 klst. ( $t_{max}$ ). Nýting 500 mg eða 850 mg metformínhýdróklóríð töflu er um 50-60% í heilbrigðum einstaklingum. Eftir inntöku var ófrásogað magn sem fannst í hægðum 20-30%.

Eftir gjöf til inntöku er frásög metformíns mettanlegt og ófullkomið. Gengið er út frá að lyfjahvörf metformínfrásogs séu ekki línuleg.

Við venjulega skammta og skammtaáætlanir metformíns næst stöðug plasmabéttni innan 24-48 klst. og er hún yfirleitt undir 1 µg/ml. Í klínískum samanburðarrannsóknum fór  $C_{max}$  ekki yfir 5 µg/ml, jafnvel við hámarksskammta.

Matur dregur úr frásogi metformíns og seinkar því lítillega. Eftir að 850 mg skammtur hafði verið gefinn til inntöku varð vart við 40% lægri hámarksþéttni í plasma, 25% lækkun á AUC og 35 mín. lengri tíma þar til hámarksþéttni í plasma var náð. Ekki er vitað um klínískt vægi þessara niðurstaðna.

#### Dreifing

Próteinbinding í plasma er hverfandi. Metformín fer inní rauðu blóðkornin. Hámarksþéttni í blóði er lægri en hámarksþéttni í plasma og næst um það bil á sama tíma. Rauðu blóðkornin auka sennilega dreifingarármi. Meðal  $V_d$  er á bilinu 63– 276 l.

#### Umbrot

Metformín skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst í mönnum.

#### Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun metformíns er 400 ml/mín. og gefur það til kynna að metformínhýdróklóríð skiljist út með gaukulsíun og píplaseytingu. Eftir skammt til inntöku er sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs um 6,5 klst.

Sé nýrnastarfsemi skert minnkar nýrnaúthreinsun í hlutfalli við kreatínínúthreinsun og lengist því helmingunartími brotthvarfs sem leiðir til hækkaðra gilda metformíns í plasma.

#### Börn

Rannsókn á stökum skammti: Eftir staka skammta af metformínhýdróklóríði 500 mg voru lyfhrifin hjá börnum svipuð þeim sem sáust hjá fullorðnum heilbrigðum einstaklingum.

Rannsókn á endurteknum skömmtum: Upplýsingar einskorðast við eina rannsókn. Eftir endurtekna skammta af 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 7 daga hjá börnum minnkaði hámarks $C_{max}$  um 33% og  $AUC_{0-t}$  um 40% samanborið við fullorðna einstaklinga með sykursýki sem fengu endurtekna skammta af 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 14 daga. Þetta hefur takmarkað klínískt mikilvægi þar sem aðlögun skammta er einstaklingsbundin og metin út frá blóðsykursstjórnun.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Kanaglíflozín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Engin áhrif af kanaglíflozíninu komu í ljós á frjósemi og frumstig þroska fóstursvísa hjá rottum við útsetningu sem var allt að 19-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Í rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum kom fram seinkun á beinmyndun ristarbeins við altæka útsetningu sem var 73-falt og 19-falt hærri en klínísk útsetning við 100 mg og 300 mg skammta. Ekki er þekkt hvort hægt sé að rekja seinkun á beinmyndun til áhrifa kanaglíflozíns á kalsíumsamvægi sem sést hjá fullorðnum rottum.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu leiddi kanaglíflozín, sem var gefið kvenrottum frá 6. degi þungunar til 20. dags mjólkurgjafar, til lækkunar á líkamsþyngd hjá karl- og kvenafkvæmum við skammta sem höfðu eiturverkun hjá móður > 30 mg/kg/sólarhring (útsetning  $\geq$  5,9-föld útsetning fyrir kanaglíflozíninu hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt). Eiturverkun hjá móður var bundin við minnkaða líkamsþyngdaraukningu.

Rannsókn á ungum rottum sem fengu kanaglíflozín frá 1. degi til og með 90. dags eftir fæðingu sýndi ekki aukið næmi samanborið við áhrif sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Samt kom útvíkkun nýrnaskjóðu í ljós við mörk um engin merkjanleg áhrif (No Observed Effect Level [NOEL]) við útsetningu sem var 2,4-föld klínísk útsetning við 100 mg skammt og 0,6-föld útsetning við 300 mg skammt og sem gekk ekki að fullu til baka á u.þ.b. 1 mánaðar batatímabili. Varanlegar niðurstöður varðandi nýru hjá ungum rottum má að öllum líkindum rekja til minnkaðrar hæfni nýrans sem er að þroskast til að hafa stjórn á auknu þvagmagni af völdum kanaglíflozíns þar sem starfrænn þroski nýrna hjá rottum heldur áfram í 6 vikur eftir fæðingu.

Kanaglíflozín jók ekki tíðni æxla hjá karl- og kvenmúsum í tveggja ára rannsókn með skömmtum sem voru 10, 30 og 100 mg/kg. Stærsti skammturinn 100 mg/kg leiddi til u.þ.b. 14-falds klínísku 300 mg skammts, byggt á AUC útsetningu. Kanaglíflozín jók tíðni millivefsinnseytifruma (Leydig cell) æxla í eista hjá karlrottum eftir alla skammta sem prófaðir voru (10, 30 og 100 mg/kg), minnsti skammturinn 10 mg/kg er u.þ.b. 1,5-faldur klínískur 300 mg skammtur, byggt á AUC útsetningu. Stærri kanaglíflozín skammturinn (100 mg/kg) hjá karl- og kvenrottum jók tíðni krómfiklaæxlis og æxlis í nýrnapiplum. Byggt á AUC útsetningu, eru mörk um engin merkjanleg áhrif (NOEL) 30 mg/kg/sólarhring fyrir krómfiklaæxli og æxli í nýrnapiplum u.þ.b. 4,5-föld útsetning eftir klínískan sólarhringsskammt sem er 300 mg. Byggt á forklínískum og klínískum rannsóknum á verkunarhætti er talið að millivefsinnseytifrumaæxli, æxli í nýrnapiplum og krómfiklaæxli séu sértæk fyrir rottur. Æxli í nýrnapiplum og krómfiklaæxli af völdum kanaglíflozíns hjá rottum virðist vera vegna vanfrásogs kolvetna sem afleiðing hömlunar kanaglíflozíns á SGLT1 í þörmum hjá rottum. Klínískar rannsóknir á verkunarhætti hafa ekki sýnt fram á vanfrásog kolvetna hjá mönnum við skammta kanaglíflozíns sem eru allt að 2-faldur ráðlagður klínískur hámarksskammtur. Millivefsinnseytifrumaæxli tengjast auknu gulbúshormóni, sem þekkt er að taki þátt í myndun millivefsinnseytifrumaæxlis hjá rottum. Í 12 vikna klínískri rannsókn var ekki aukning á öörvuðu gulbúshormóni hjá karlkyns sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglíflozíninu.

## Metformín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

Umhverfismat: Ekki er búist við neinum umhverfisáhrifum við klíniska notkun, hvorki fyrir virka efnið kanaglíflozín né metformín sem eru í Vokanamet.

## Kanaglíflozín/Metformín

Samkvæmt rannsókn sem gerð var á fósturþroska í rottum þá olli metformín (300 mg/kg/sólarhring) vöntun/ófullkominni beinmyndun á meðan kanaglíflozín eitt sér (60 mg/kg/sólarhring) hafði engin áhrif. Þegar kanaglíflozín/metformín var gefið í skammtinum 60/300 mg/kg/sólarhring (gildi útsetningar var 11 og 13 sinnum klínísk útsetning fyrir kanaglíflozín og metformín, talið í sömu röð við skammtana 300/2000 mg) voru áhrifin meira afgerandi samanborið við metformín eitt sér.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi  
Hýprómellulósi  
Natríumkroskarmellósi  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

150 mg/1.000 mg:  
Makrógól 3350  
Pólývínýlalkóhól  
Talkúm  
Títantvíoxíð (E171)  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Svart járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

HDPE glas með barnalæsingu, innsigli og rakadrægu efni.  
Glösin innihalda 20 eða 60 filmuhúðaðar töflur.

Pakkningastærðir:

1 x 20 filmuhúðaðar töflur

1 x 60 filmuhúðaðar töflur

180 (3 x 60) filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/918/010 (20 töflur)

EU/1/14/918/011 (60 töflur)

EU/1/14/918/012 (180 töflur)

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. apríl 2014.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMPYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskyt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**



## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur  
kanaglíflozín/metformínhýdróklóríð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflozíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflozíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflozíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflozíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

20 filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkingu, ekki má dreifa glösunum hverju fyrir sig.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

## 16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### MERKIMÍÐI Á GLASI

#### 1. HEITI LYFS

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur  
kanaglífloziín/metformínhýdróklóríð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflozíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflozíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflozíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflozíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

20 filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### Merkimiði (fjölpakkning)

#### 1. HEITI LYFS

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur  
kanaglíflozín/metformínhýdróklóríð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflozíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflozíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflozíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur kanaglíflozínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflozíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 180 (3 glös með 60) filmuhúðaðar töflur.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF



**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 töflur)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 töflur)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 töflur)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 töflur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur**

kanaglíflozín/metformínhýdróklóríð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Vokanamet og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vokanamet
3. Hvernig nota á Vokanamet
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vokanamet
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Vokanamet og við hverju það er notað**

Vokanamet inniheldur tvö mismunandi virk efni, kanaglíflozín og metformín. Þetta eru tvö lyf sem vinna saman en á mismunandi hátt að því að lækka blóðsykurgildi hjá fullorðnum með sykursýki tegund 2.

Þetta lyf má nota eitt og sér eða með öðrum lyfjum sem notuð eru við meðferð á sykursýki tegund 2 og lækka sykur í blóði (t.d. insúlín, DPP-4 hemlar [eins og sitagliptín, saxagliptín og linagliptín], súlfónýlúrealyf [eins og glimepiríð og glípizíð] eða píóglítazón). Ef til vill færðu nú þegar eitt eða fleiri þessara lyfja við sykursýki tegund 2. Vokanamet er notað þegar ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðsykurgildum með metformíni einu sér eða með öðrum sykursýkislyfjum. Ef þú ert að nota bæði kanaglíflozín og metformín sem stakar töflur getur Vokanamet komið í stað þeirra í einni töflu.

Mikilvægt er að fylgja áfram leiðbeiningum læknisins eða hjúkrunarfræðingsins um mataræði og æfingar.

### **Hvað er sykursýki tegund 2?**

Sykursýki tegund 2 er ástand sem verður þegar líkaminn getur ekki framleitt nóg insúlín og það insúlín sem líkaminn framleiðir starfar ekki eins vel og það ætti að gera. Líkaminn getur einnig framleitt of mikinn sykur. Þegar það gerist safnast sykur (glúkósi) fyrir í blóði. Þetta getur leitt til alvarlegs heilsufarsvanda eins og hjartasjúkdóms, nýrnasjúkdóms, blindu og aflimunar.

## 2. Áður en byrjað er að nota Vokanamet

### Ekki má nota Vokanamet

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir kanaglíflozíní, metformíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú er með nýrna- eða lifrarvandamál
- ef þú ert með alvarlega sýkingu
- ef þú hefur orðið fyrir miklu vökvatapi (ofþornun), t.d. vegna langvarandi eða alvarlegs niðurgangs eða ef þú hefur kastað oft upp á stuttum tíma.
- ef þú færð fyrirboða sykursýkisdás
- ef þú ert með ketónsýringu (fylgikvilli sykursýki með háum blóðsykri, miklu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum)
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall eða ert með alvarlegar blóðrásartruflanir svo sem lost eða öndunarerfiðleika
- ef þú neytir áfengis í óhófi (annaðhvort daglega eða öðru hvoru)
- ef þú ert með eða hefur nýlega fengið hjartabilun.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað og meðan á meðferðinni stendur:

- varðandi hvað sé hægt að gera til að koma í veg fyrir vökvaskort
- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 (líkaminn framleiðir ekkert insúlín). Þá á ekki að nota Vokanamet
- ef þú finnur fyrir hröðu þyngdartapi, ógleði, uppköstum, magaverk, óhemjumiklum þorsta, hraðri og djúpri öndun, ringlun, óvenjulegri syfju eða þreytu, sætri lykt af andardrættinum, sætu eða málmkenndu bragði í munni eða ef breytt lykt er af þvagi eða svita, skaltu strax hafa samband við læknum eða næsta sjúkrahús. Þetta geta verið einkenni ketónblóðsýringar vegna sykursýki – kvilli sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns ketóna í þvagi eða blóði sem kemur fram í rannsóknum. Hætta á ketónblóðsýringu vegna sykursýki getur aukist vegna langvarandi föstu, mikillar áfengisneyslu, vökvaskorts, ef insúlínkammtur er minnkaður skyndilega eða ef aukin þörf er á insúlíni vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- ef þú hefur einhvern tímann verið með alvarlegan hjartasjúkdóm eða fengið heilaslag
- ef þú notar lyf til að lækka blóðþrýstinginn eða hefur einhvern tímann verið með lágan blóðþrýsting. Frekari upplýsingar er að finna í kaflanum hér fyrir neðan „Notkun annarra lyfja samhliða Vokanamet“.

### Nýrnastarfsemi

Áður en byrjað er að nota lyfið og meðan á töku þess stendur verða nýrun rannsökuð með blóðprófi.

### Vöktun á aukaverkunum

**Mjólkursýrublóðsýring kallar á tafarlausa lækniástoð og sjúkrahúsinnlögn.** Ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum mjólkursýrublóðsýringar sem geta verið velgja (ógleði) eða uppköst, kviðverkir, alvarlegt máttleysi, vöðvakrampar, þyngdartap af óþekktum orsökum, ör andardráttur eða finnur fyrir kuldatilfinningu eða óþægindum **skaltu hætta að taka Vokanamet tafarlaust og hafa samband við lækni eða fara strax á næsta sjúkrahús.** Sjá kafla 4.

### Skurðaðgerðir og röntgenmyndatökur

Látið læknum vita að þú sért að taka Vokanamet ef þú ert að fara í:

- skurðaðgerð í svæfingu, eða í mænu- eða utanbastsdeygingu. Þú gætir þurft að hætta að taka Vokanamet í nokkra daga fyrir og eftir aðgerðina.
- röntgenmyndatöku þar sem skuggaefni er sprautað í æð. Þú þarft að hætta að taka Vokanamet áður eða þegar þú ferð í röntgenmyndatökuna og ekki hefja meðferð að nýju fyrr en a.m.k. 2 dögum seinna. Gera skal próf á nýrnastarfsemi áður en Vokanamet er tekið að nýju.

Læknirinn mun ákveða hvort þú þarft einhverja aðra meðferð til að stjórna blóðsykrinum á meðan þú hættir að taka Vokanamet. Það er mikilvægt að þú fylgir vandlega leiðbeiningum frá læknum.

### **Sykur í þvagi**

Vegna verkunarháttar kanaglífólózíns mælist þvagið jákvætt fyrir sykri (glúkósa) meðan lyfið er notað.

### **Börn og unglingar**

Vokanamet er ekki ráðlagt hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Vokanamet**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta lyf getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun þessa lyfs.

Einkum er mikilvægt að láta lækninn vita ef eitthvert eftirtalinna lyfja er tekið:

- insúlín eða súlfónýlúrealyf (t.d. glímepíríð eða glípizíð) við sykursýki – læknirinn getur þurft að minnka skammtinn til þess að koma í veg fyrir of lágan blóðsykur (blóðsykursfall)
- lyf notuð til að lækka blóðþrýsting, m.a. þvagræsilyf (lyf notuð til þess að fjarlægja uppsafnað vatn í líkamanum, einnig þekkt sem vatnslosandi lyf) því þetta lyf getur einnig lækkað blóðþrýstinginn með því að fjarlægja uppsafnað vatn í líkamanum. Hugsanleg einkenni of mikillar vökvalosunar úr líkamanum eru talin upp undir ofþornun í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.
- jóhannesarjurt (náttúrulyf við þunglyndi)
- karbamazepín, phenýtóín eða phenóbarbital (lyf notuð til þess að hafa stjórn á flogum)
- efavírenz og rítónavír (lyf við HIV sýkingu)
- rífampicín (sýklalyf notað við berklum)
- kólestryramín (lyf notað til þess að lækka kólesteról í blóði). Sjá kafla 3 „Notkun lyfsins“
- digoxín eða digitoxín (lyf við ákveðnum hjartavandamálum). Athuga þarf magn digoxíns eða digitoxíns í blóði ef þessi lyf eru notuð samhliða Vokanamet
- dabigatran (blóðþynningarlyf sem minnkar hættuna á myndun blóðsega)
- lyf sem innihalda alkóhól. Sjá kafla „Notkun Vokanamet með áfengi“.
- jöðskuggaefni (lyf sem er notað við röntgenmyndatöku). Sjá kafla „Skurðaðgerðir og röntgengeislar“.
- címetidín (lyf notað við magakvillum)
- barksterar (notaðir til að meðhöndla ýmiskonar ástand, eins og alvarlega húðbólgu eða astma) sem er gefið til inntöku, í sprautu eða til innöndunar
- beta-2 örvar (eins og salbútamól eða terbútalín) notað til að meðhöndla astma.

### **Notkun Vokanamet með áfengi**

Forðast skal neyslu áfengis í miklum mæli eða lyf sem innihalda áfengi meðan á meðferð með Vokanamet stendur. Ástæðan er sú að þú ert í aukinni hættu á að fá uppsöfnun mjólkursýru í blóði (mjólkursýrublóðsýring) ef áfengismagnið er of mikið. Líkurnar á þessu ástandi aukast ef þú ert fastandi, þjáist af næringarskortri eða ert með lifrарvandamál. Sjá kafla „Vöktun á aukaverkunum“ og kafla 4.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki á að nota kanaglífólózín, sem er eitt af virku efnum Vokanamet, á meðgöngu. Leitið ráða hjá læknum um hvernig best sé að hafa stjórn á blóðsykrinum án notkunar Vokanamet um leið og þungun hefur verið staðfest.

Ekki á að nota þetta lyf ef barn er haft á brjósti. Ræddu við lækinn um hvort þú ættir að hætta að taka þetta lyf eða hætta brjóstgjöf.

### **Akstur og notkun véla**

Vokanamet hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs, hjólreiða og notkunar tækja eða véla. Samt sem áður hefur verið greint frá sundli og vægum svima, sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs, hjólreiða og notkunar tækja eða véla.

Þegar Vokanamet er notað með öðrum sykursýkislyfjum, svokölluðum súlfónýlúrealýfjum (eins og glímepíríði eða glípízíði) eða insúlíni getur hætta á of lágum blóðsykri aukist (blóðsykursfall). Einkennin eru m.a. þokusýn, náladofi í vörum, titringur, aukin svitamyndun, fölvi, skapbreytingar og kvíða- eða ringlunartilfinning. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs, hæfni til að hjóla og nota tæki og vélar. Láttu lækinn vita eins fljótt og hægt er ef þú færð einhver einkenni lágs blóðsykurs.

### **3. Hvernig nota á Vokanamet**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### **Hversu mikið á að taka**

- Ráðlagður skammtur af Vokanamet er ein tafla tvisvar sinnum á sólarhring.
- Styrkur Vokanamet sem þú munt fá fer eftir ástandi þínu og magni þess kanaglíflozíns og metformíns sem nauðsynlegt er til að stjórna blóðsykrinum.
- Lækinn ávísar þeim styrkleika sem er réttur fyrir þig.

#### **Notkun lyfsins**

- Gleypu töfluna heila með að minnsta kosti hálfu vatnsglasi.
- Best er að taka töfluna með mat. Það minnkar líkur á óþægindum í maga.
- Reyndu að taka hana á sama tíma á hverjum degi. Það mun hjálpa þér að muna eftir að taka hana.
- Ef lækinn hefur ávísað þessu lyfi samhliða einhverju lyfi til að lækka kólesteról eins og kólestryamíni átt þú að taka kanaglíflozín a.m.k. 1 klst. áður eða 4 klst. til 6 klst. eftir að þú tekur kólesteróllækkandi lyf.

Lækinn getur ávísað Vokanamet ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum. Munið að taka öll lyf eins og lækinn hefur ráðlagt til að sem bestur árangur náist.

#### **Mataræði og líkamsrækt**

Til að hafa stjórn á sykursýkinni þarft þú áfram að fylgja ráðum læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins um mataræði og líkamsrækt. Sérstaklega ef þú fylgir sykursýkismataræði til að stjórna þyngdinni skaltu halda því áfram á meðan þú tekur þetta lyf.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Hafið tafarlaust samband við lækinn ef of stór skammtur hefur verið tekinn.

#### **Ef gleymist að taka Vokanamet**

- Ef gleymist að taka skammt á að taka hann eins fljótt og munað er eftir því. Ef komið er næstum því að næsta skammti á að sleppa skammtinum sem gleymdist.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að nota Vokanamet**

Ef hætt er að taka lyfið getur blóðsykurinn hækkað. Ekki skal hætta töku lyfsins án þess að tala við lækinn fyrst.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Hættu að taka Vokanamet án tafar og hafðu samband við lækni eða farðu á næsta sjúkrahús ef þú ert með einhverja af eftirfarandi alvarlegu aukaverkunum:**

**Mjólkursýrublóðsýring (kemur örsjaldan fyrir, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)**

- of mikil mjólkursýra í blóðinu (mjólkursýrublóðsýring). Þetta er algengara hjá þeim sem hafa einhverja truflun á nýrnastarfsemi. Óhófleg neysla áfengis eða löng fasta getur einnig valdið mjólkursýrublóðsýringu.

Hugsanleg merki um mjólkursýrublóðsýringar eru:

- ógleði eða uppköst
- magaverkur
- alvarlegt þröttleysi
- sinadráttur
- þyngdartap af óþekktum orsökum
- hröð öndun
- kuldatilfinning eða óþægindi.

**Hættu að taka Vokanamet og hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú ert með einhverja af eftirfarandi alvarlegu aukaverkunum:**

**Ofþornun (sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)**

- of mikið vökvatp (ofþornun). Þetta gerist oft hjá eldri einstaklingum (75 ára og eldri), einstaklingum sem eru með nýrnavandamál og einstaklingum sem taka vatnslosandi lyf (þvagræsilyf).

Hugsanleg merki um ofþornun eru:

- ruglástand eða sundl
- yfirlið eða svimatilfinning eða sundl þegar staðið er upp
- mikill munnþurrkur, mjög mikill þorsti
- mikil máttleysis- eða þreytutilfinning
- lítið eða ekkert þvagmagn
- hraður hjartsláttur.

**Hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverri eftirtalinna aukaverkana:**

**Ketónblóðsýring vegna sykursýki (mjög sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)**

Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kafla 2 Varnaðarorð og varúðarreglur):

- aukið magn ketóna í þvagi eða blóði
- hratt þyngdartap
- ógleði eða uppköst
- magaverkur
- óhemjumikill þorsti
- hröð og djúp öndun
- ringlun
- óvenjuleg syfja eða þreyta
- sæt lykt af andardrættinum, sætt eða málmkennt bragð í munni eða ef breytt lykt er af þvagi eða svita.

Þetta getur gerst óháð blóðsykursgildi. Læknirinn getur ákveðið að hætta meðferð með Vokanamet tímabundið eða fyrir fullt og allt.

### **Segðu lækninum eins fljótt og hægt er frá því ef þú ert með einhverja af eftirfarandi aukaverkunum:**

#### **Blóðsykursfall (mjög algengt, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- lágur blóðsykur (blóðsykursfall) – þegar lyfið er notað ásamt insúlíni eða súlfónýlúrealyfi (eins og glímepíríði og glípizíði).  
Hugsanleg merki um lágan blóðsykur eru:
  - þokusýn
  - náladofi í vörum
  - titringur, aukin svitamyndun, fölvi
  - skapsveiflur eða kvíðatilfinning eða ringlunartilfinning.

Læknirinn mun segja þér hvað eigi að gera við lágum blóðsykri og hvað eigi að gera ef þú ert með eitthvert ofangreindra einkenna.

### **Aðrar aukaverkanir þegar kanaglífózín er tekið eitt sér:**

#### **Mjög algengar**

- sveppasýking í leggöngum

#### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- útbrot eða roði á getnaðarlim eða forhúð (sveppasýking)
- þvagfærasýking
- breyting á þvaglátum (meðal annars tíð þvaglát eða mikið magn, skyndileg þörf til að kasta af sér vatni, næturþvaglát)
- hægðatregða
- þorsti
- ógleði
- blóðprufur geta sýnt breytingar á blóðfitu (kólesteróli) og aukinn fjölda rauðra blóðkorna í blóði.

#### **Sjaldgæfar**

- útbrot eða rauð húð – þessu getur fylgt kláði og upphleyptir hnúðar, vætlandi vökvi eða blöðrur
- ofsakláði
- blóðprufur geta sýnt breytingar tengdar nýrnastarfsemi (aukin kreatínín eða þvagefni) eða aukið kalíum
- blóðprufur geta sýnt aukningu á fosfati í blóði
- beinbrot
- nýrnabilun (aðallega sem afleiðing of mikils vökvataps í líkamanum).

#### **Tíðni ekki þekkt**

- veruleg aukaverkanaviðbrögð (geta m.a. verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi sem getur leitt til öndunar- eða kyngingarerfiðleika).

### **Aukaverkanir þegar metformín var tekið eitt sér og komu ekki fram hjá kanaglífózíni:**

- mjög algengar: velgja (ógleði), uppköst, niðurgangur, kviðverkur, lystarleysi
- algengar: málmbragð í munni (bragðtruflanir)
- koma örsjaldan fyrir: lækkuð gildi B<sub>12</sub> vítamíns (getur valdið blóðleysi – lítill fjöldi rauðra blóðkorna), truflanir á lifrarprófum, lifrabólga (sjúkdómar í lifur) og kláði.

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint



samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Vokanamet

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Ekki skal nota Vokanamet ef pakkningin hefur orðið fyrir skemmdum eða ef átt hefur verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Vokanamet inniheldur

- Virku innihaldsefni eru kanaglíflozín og metformínhýdróklóríð.
  - Hver 50 mg/850 mg tafla inniheldur 50 mg af kanaglíflozíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
  - Hver 50 mg/1000 mg tafla inniheldur 50 mg af kanaglíflozíni og 1000 mg af metformínhýdróklóríði.
  - Hver 150 mg/850 mg tafla inniheldur 150 mg af kanaglíflozíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
  - Hver 150 mg/1000 mg tafla inniheldur 150 mg af kanaglíflozíni og 1000 mg af metformínhýdróklóríði.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi, hýprómellósi, natríumkroskarmellósi og magnesíumsterat.
  - Filmuhúð:
    - 50 mg/850 mg töflur: makrógól (3350), pólývínýlalkóhól, talkúm, títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172) og svart járnnoxíð (E172).
    - 50 mg/1000 mg töflur: makrógól (3350), pólývínýlalkóhól, talkúm, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).
    - 150 mg/850 mg töflur: makrógól (3350), pólývínýlalkóhól, talkúm, títantvíoxíð (E171) og gult járnnoxíð (E172).
    - 150 mg/1000 mg töflur: makrógól (3350), pólývínýlalkóhól, talkúm, títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172) og svart járnnoxíð (E172).

### Lýsing á útliti Vokanamet og pakkningastærðir

- Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru bleikar, hylkjalaga, 20 mm að lengd og merktar með “CM” á annarri hliðinni og “358” á hinn hliðinni.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru drapplitaðar, hylkjalaga, 21 mm að lengd og merktar með “CM” á annarri hliðinni og “551” á hinn hliðinni.
- Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljósgular, hylkjalaga, 21 mm að lengd og merktar með “CM” á annarri hliðinni og “418” á hinn hliðinni.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru fjólubláar, hylkjalaga, 22 mm að lengd og merktar með “CM” á annarri hliðinni og “611” á hinn hliðinni.

Vokanamet er fánlegt í HDPE glasi með barnalæsingu. Pakkningastærðirnar eru askja með 20, 60 og 180 töflum (3 glös, hvert með 60 töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.