

## **Vokanamet (kanagliflozin/metformin)**

### **OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN**

Detta är en sammanfattning av riskhanteringsplanen för Vokanamet som beskriver de åtgärder som bör vidtas för att säkerställa att Vokanamet används på säkraste möjliga sätt.

Denna sammanfattning av riskhanteringsplanen ska läsas tillsammans med EPAR-sammanfattningen och produktinformationen för Vokanamet, som finns på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

#### **Information om sjukdomsförekomst**

Typ 2-diabetes är en sjukdom där bukspottkörteln inte producerar tillräckliga mängder insulin för kontroll av blodets halt av glukos (socker) eller där kroppen inte förmår använda insulin effektivt. År 2010 hade cirka 1 av 15 vuxna i Europa denna sjukdom. Typ 2-diabetes uppstår med större sannolikhet hos personer vars familjemedlemmar har sjukdomen, hos personer med en etnisk bakgrund förknippad med en större risk (till exempel asiatisk eller afrikansk), hos personer över 40 år eller personer som har övervikt eller fetma, inte motionerar, har högt blodtryck eller röker.

Personer med typ 2-diabetes tenderar att ha andra sjukdomar vid tidpunkten för diagnosen och de har en större risk för att få sjukdomar som hjärt-kärlsjukdomar, diabetisk ögonsjukdom och njursjukdom.

#### **Sammanfattning av nyttan av behandlingen**

Vokanamet är en fast kombination av kanagliflozin och metformin.

Kanagliflozin godkändes i EU under produktnamnet Invokana i november 2013. Kanagliflozin verkar i njurarna där det ökar utsöndringen av socker i urinen och därmed sänker och hjälper till att kontrollera blodsockret.

Godkännandet av kanagliflozin baserades på resultat från nio omfattande kliniska studier som inkluderade cirka 10 000 patienter, av vilka cirka 5 000 tog kanagliflozin med metformin.

Metformin verkar främst genom att hämma glukosproduktionen i levern och minska glukosupptaget i tarmen. Metformin har varit tillgängligt i EU sedan 1950-talet.

Kanagliflozin har visats förbättra kontrollen av blodsockret och också minska kroppsvikten och sänka blodtrycket då det används ensamt eller i kombination med metformin. Kombinationen av kanagliflozin och metformin visades dessutom förbättra kontrollen av blodsockret när den användes tillsammans med andra läkemedel, som insulin.

## Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Det finns inga eller endast begränsade uppgifter om användning av Vokanamet för barn och ungdomar under 18 år, eller för gravida eller ammande kvinnor.

### Sammanfattning av säkerhetsfrågor

#### Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Överskott av mjölksyra i blodet (mjölksyraacidosis)	Användning av metformin har förknippats med ett överskott av mjölksyra i blodet. Detta är en mycket sällsynt komplikation (förekommer hos mindre än 1 av 10 000 patienter), men den är allvarlig, speciellt om njurarna inte fungerar som de ska.	Risken för överskott av mjölksyra i blodet kan märkbart minskas genom regelbunden kontroll av njurfunktionen hos patienter som tar metformin och genom att undvika intag av alkohol. Njurfunktionen ska kontrolleras speciellt hos äldre patienter.
Svampinfektioner i slidan (vulvovaginal kandidos)	Cirka 1 av 10 kvinnor som behandlas med kanagliflozin kan få någon form av svampinfektion i slidan, och cirka 2 av 100 kan få mer än en svampinfektion under behandlingen med kanagliflozin. Dessa infektioner svarar vanligen på behandling med svampmedel som ges lokalt eller via munnen, medan patienten fortsätter att behandlas med kanagliflozin.	Patienten ges råd om förebyggande åtgärder (t.ex. undvikande av tätt sittande underkläder). För kvinnor med återkommande infektioner kan förebyggande svampbehandling användas.
Svampinfektion på penisens huvud (balanit eller balanopostit)	Cirka 1 av 20 män som behandlas med kanagliflozin kan få en inflammation förknippad med en svampinfektion i penisens huvud. Största delen av de män som drabbades av detta var icke omskurna. Cirka 1 av 200 män avbröt behandlingen med kanagliflozin på grund av infektionen. Största delen av infektionerna behandlades med och svarade på lokala svampmedel. I sällsynta fall rapporterades förhudsförträngning hos icke omskurna män, vilket ibland ledde till att omskärelse utfördes.	Riskpatienter (speciellt icke omskurna män) uppmanas att rengöra penis ordentligt efter urinering för att undvika kontaminering av förhuden med urin.
Infektioner i urinblåsan (infektioner i urinvägarna)	Cirka 1 av 20 patienter som behandlas med kanagliflozin kan få urinvägsinfektioner. Detta är	Patienten ges råd om förebyggande åtgärder (att undvika sköljning av slidan med

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	vanligare hos kvinnor än hos män.	parfumerade medel och användning av hygienspray i underlivet) och uppmanas att dricka 6 till 8 glas vatten varje dag.
Lågt blodsocker (hypoglykemi i kombination med insulin eller läkemedel som ökar insulinutsöndringen oberoende av glukosnivån)	Hos ett fåtal patienter kan behandling med kanagliflozin leda till lågt blodsocker. Lågt blodsocker kan förekomma oftare när en patient utöver kanagliflozin också använder andra läkemedel som är kända för att orsaka lågt blodsocker (t.ex. insulin eller sulfonureider).	Läkare ska fastställa patientens risk innan behandlingen med Vokanamet inleds, justera andra diabetesbehandlingar enligt behov och lära patienten att känna igen symtomen på lågt blodsocker.
Vätskebrist (volymförlust)	Cirka 1 av 100 patienter som behandlas med kanagliflozin kan få symtom relaterade till vätskebrist (inklusive lågt blodtryck och yrsel). Yrselsymtomen kan vara vanligare hos individer med tidigare njursjukdom (förekommer hos cirka 1 av 20 patienter med tidigare njursjukdom) eller hos individer som använder vissa vattendrivande läkemedel som kallas loopdiuretika.	Symtom på vätskebrist som observeras hos patienterna ska om möjligt rättas till innan behandlingen med Vokanamet inleds. Patienter med tidigare njursjukdom ska inte ta Vokanamet. Patienterna ska informeras om symtom på vätskebrist och uppmanas att rapportera eventuella symtom. Om vätskebrist förekommer kan behandlingen med Vokanamet tillfälligt avbrytas tills vätskebristen har rättats till. Vokanamet ska inte tas av patienter som använder vissa vattendrivande läkemedel som kallas loopdiuretika.
Benbrott (benfrakturer)	Hos patienter med känd eller hög risk för hjärtsjukdom kan cirka 2 av 100 patienter som behandlas med kanagliflozin i ett år få ett benbrott. I en studie på äldre patienter ledde inte behandling med kanagliflozin i två år till minskad bentäthet.	Patienter i hjärtsjukdomsstudien kan vara känsligare för vätskebrist vid användning av läkemedel som ökar urinmängden (såsom kanagliflozin) och de kan ha en större risk för fall. Eventuella symtom på vätskebrist ska därför rättas till innan behandlingen med kanagliflozin inleds (se avsnittet om vätskebrist ovan).

### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Nedsatt njurfunktion eller njursvikt	Biverkningar som påverkar njurarna förekom något oftare hos patienter som tog kanagliflozin än hos patienter som inte tog kanagliflozin. Dessa biverkningar (inklusive förändringar som sågs i blodprov) förekom oftare hos äldre patienter eller hos patienter med tidigare njurskada och speciellt med den större dagliga dosen på 300 mg kanagliflozin (jämfört med den mindre dosen på 100 mg kanagliflozin). Dessa biverkningar är vanligen lindriga och försvinner eller förbättras vanligen vid utsättning av Vokanamet.
Eventuella följder av ökade mängder röda blodkroppar (kliniska följder av ökad hematokrit)	Ökade mängder röda blodkroppar sågs hos cirka fem gånger fler patienter som behandlades med kanagliflozin jämfört med patienter som inte behandlades med kanagliflozin. Denna ökning överskred emellertid mycket sällan den nivå som ansågs normal. Ökad mängd röda blodkroppar kan leda till uppkomst av blodpropp i hjärta, lungor eller blodkärl i benet eller låret (djup ventrombos). Om blodpropparna inte behandlas kan de orsaka svåra hjärtattacker och död. I kliniska studier med kanagliflozin förekom blodproppar mycket sällan och med samma frekvens hos patienter som behandlade med kanagliflozin som hos patienter som inte behandlades med kanagliflozin (cirka 2 av 1 000 patienter) och de ledde inte till en ökad frekvens av hjärtattacker eller sjukhusvistelse.
Överkänslighet för solljus (ljusöverkänslighet)	Hos friska försökspersoner som fick kanagliflozin och utsattes för en ljusintensitet 30 gånger starkare än naturligt solljus sågs svullnad i det hudområde som utsattes för ljuset. Svullnaden minskade märkbart när ljusintensiteten minskades till tre gånger starkare än naturligt solljus. I stora kliniska studier utvecklade mycket få patienter en reaktion vid exponering för solljus. Denna reaktion förekom hos cirka 3 av 1 000 patienter som behandlades med kanagliflozin och hos cirka 2 av 1 000 patienter som inte behandlades med kanagliflozin.
Lågt blodsocker (hypoglykemi då patienten inte använder insulin eller läkemedel som ökar insulinutsöndringen oberoende av glukosnivån)	En del patienter som behandlades med kanagliflozin fick episoder av lågt blodsocker. I kliniska studier med kanagliflozin ensamt eller i kombination med andra läkemedel som inte är kända för att öka insulinutsöndringen oberoende av glukosnivån (t.ex. metformin, sitagliptin eller pioglitazon) fick ett litet antal patienter, cirka 41 av 1 000, som behandlades med kanagliflozin lågt blodsocker, jämfört med cirka 22 av 1 000 patienter som inte behandlades med kanagliflozin. Dessa episoder av lågt blodsocker var emellertid sällan svåra och patienterna behövde sällan hjälp för behandling av sitt låga blodsocker.
Icke-godkänd användning för viktminskning	Kanagliflozin minskar återupptaget av socker i blodet och ökar utsöndringen av socker i urinen vilket leder till viktminskning. Hos personer utan diabetes med normala eller nästan normala blodsockernivåer orsakar emellertid kanagliflozin en mindre förlust av socker via urinen, vilket leder till en mindre minskning av kroppsvikten än den minskning som observerades i kliniska studier på patienter med typ 2-diabetes. Även om det anses osannolikt att

Risk	Vad är känt
	hälso- och sjukvårdspersonal skulle ordinera Vokanamet för viktminskning till patienter som inte lider av diabetes, är det känt att missbruk av Vokanamet i ett försök att uppnå viktminskning är möjligt.

### Återstående information

Risk	Vad är känt
Långsiktig hjärt-kärlsäkerhet	Det finns inga bevis för ökad hjärt-kärlrisk med kanagliflozin jämfört med andra behandlingar. Ytterligare uppgifter insamlas för fortsatt utvärdering av den långsiktiga hjärt-kärlsäkerheten.
Långsiktiga säkerhetsuppgifter gällande cancer i urinblåsa	Det finns inga bevis för ökad risk för cancer i urinblåsan med kanagliflozin. Ytterligare uppgifter insamlas för utvärdering av de långsiktiga säkerhetsuppgifterna gällande cancer i urinblåsa.
Användning för patienter med svår hjärtsvikt	Vokanamet är kontraindicerat för patienter med sjukdomar som kan minska syrenivån i kroppen, såsom hjärtsvikt.
Användning för barn mellan 10 och 18 år	Det finns ingen erfarenhet av användning av Vokanamet för barn under 18 år.
Användning under graviditet	Det finns inga data från användning av kanagliflozin eller Vokanamet till gravida kvinnor. En studie gjord på unga råttor påvisade effekter av kanagliflozin på njurarnas utveckling. Djurstudier med metformin tyder inte på skadliga effekter vad gäller graviditet, fosterutveckling, förlösning eller utveckling efter födseln.  Vokanamet ska inte användas under graviditet. När graviditet påvisas ska behandling med Vokanamet avbrytas.
Användning under amning	Det är inte känt om kanagliflozin utsöndras i människans bröstmjolk. Tillgängliga uppgifter från djur har visat på utsöndring av kanagliflozin i mjölk samt effekter hos den diande avkomman och unga råttor som exponerats för kanagliflozin. Metformin utsöndras i människans bröstmjolk i små mängder.  Inga studier med diande djur har utförts med Vokanamet. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Vokanamet ska därför inte användas under amning.
Användning för mycket gamla patienter (85 år eller äldre)	Uppgifter gällande risker förknippade med användning av kanagliflozin för mycket gamla patienter (85 år eller äldre) är begränsade.
Användning för patienter med svårt nedsatt leverfunktion	Vokanamet är kontraindicerat för patienter med nedsatt leverfunktion.

Risk	Vad är känt
Användning för patienter med svårt nedsatt njurfunktion	Vokanamet är kontraindicerat för patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

## Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av en bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för Vokanamet kan hittas på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

## Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

### Förteckning över studier i utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutrapport
DIA3008	Utvärdering av effekterna av kanagliflozin på större kardiovaskulära händelser hos vuxna patienter med typ 2-diabetes	Hjärt-kärlsäkerhet Nedsatt njurfunktion/njursvikt Kliniska följder av ökad hematokrit Benbrott Ljusöverkänslighet Cancer i urinblåsa	Pågående	Statusrapport från oberoende övervakningskommitté (IDMC): Två gånger per år tills studien är slutförd. Slutrapport: andra kvartalet av 2018
DIA4003	Fastställning av effekterna av kanagliflozin på renala ändpunkter hos vuxna patienter med typ 2-diabetes och med ökad risk för kardiovaskulära händelser	Hjärt-kärlsäkerhet Cancer i urinblåsa	Pågående	Slutrapport: andra kvartalet av 2018
Kardiovaskulär metaanalys (inklusive DIA 3008 och DIA4003)	Att efter godkännande fastställa att den övre gränsen för det tvåsidiga 95 % konfidensintervallet för riskkvoten av större kardiovaskulära händelser är under 1,3 för den kombinerade kanagliflozingruppen	Hjärt-kärlsäkerhet	Planerad	Slutrapporten förväntas vara färdig under det fjärde kvartalet av 2017

	jämfört med placebogrupper			
Primär metaanalys av cancer i urinblåsan (inklusive DIA3008 och DIA4003)	Utvärdering av förekomsten av cancer i urinblåsan i kanagliflozingruppen jämfört med placebogrupper	Cancer i urinblåsan	Planerad	Slutrapporten förväntas vara färdig under det fjärde kvartalet av 2017
DNE3001	Utvärdering av effekterna av kanagliflozin på renala och kardiovaskulära händelser hos patienter med typ 2-diabetes och diabetisk njursjukdom	Cancer i urinblåsan	Pågående	Inlämning av statusrapport från oberoende övervakningskommitté (IDMC) två gånger per år tills studien är slutförd. Slutrapporten förväntas vara färdig under det tredje kvartalet av 2019
Sekundär metaanalys av cancer i urinblåsa (inklusive DIA3008, DIA4003 och DNE3001), om indikerat efter resultat från primär metaanalys	Utvärdering av förekomsten av cancer i urinblåsan i kanagliflozingruppen jämfört med placebogrupper	Cancer i urinblåsan	Planerad	Slutrapporten förväntas vara färdig under det tredje kvartalet av 2019

### **Studier som är ett villkor för godkännande för försäljning**

Ingen av de ovan nämnda studierna utgör ett villkor för godkännande för försäljning.

### **Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan**

Ej relevant.

Denna sammanfattning uppdaterades senast 03-2014