

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane

Powlekana tabletkę w kształcie kapsułki, koloru różowego, o długości 20 mm, z napisem "CM" po jednej stronie i "358" po drugiej.

Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

Powlekana tabletkę w kształcie kapsułki, koloru beżowego, o długości 21 mm, z napisem "CM" po jednej stronie i "551" po drugiej.

Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane

Powlekana tabletkę w kształcie kapsułki, koloru jasno żółtego, o długości 21 mm, z napisem "CM" po jednej stronie i "418" po drugiej.

Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane

Powlekana tabletkę w kształcie kapsułki, koloru fioletowego, o długości 22 mm, z napisem "CM" po jednej stronie i "611" po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vokanamet jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2, jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących maksymalne tolerowane dawki metforminy w monoterapii
- w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii przy stosowaniu metforminy i tych produktów leczniczych
- u pacjentów wcześniej leczonych skojarzeniem kanagliflozyny z metforminą w postaci oddzielnych tabletek.

Wyniki badań dotyczących terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii i zdarzeń sercowo-naczyniowych, oraz badanych populacji patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m² p.c.)

Dawkowanie przy terapii hipoglikemizującej produktem leczniczym Vokanamet musi być zindywidualizowane, biorąc pod uwagę aktualny schemat leczenia pacjenta, skuteczność i tolerancję, z zastosowaniem zalecanej dawki dobowej 100 mg lub 300 mg kanagliflozyny i nie przekraczając maksymalnej zalecanej doustnej dawki dobowej metforminy.

Pacjenci z niewystarczającą kontrolą glikemii przyjmujący maksymalną tolerowaną dawkę metforminy

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii, stosujących metforminę, zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Vokanamet powinna dostarczyć dawkę 50 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę plus dawkę metforminy aktualnie przyjmowaną lub najbliższą odpowiednią dawkę terapeutyczną. U pacjentów tolerujących produkt leczniczy Vokanamet zawierający 50 mg kanagliflozyny, którzy wymagają lepszej kontroli glikemii, można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Vokanamet do zawierającego 150 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę (patrz poniżej oraz punkt 4.4).

Pacjenci zmieniający leczenie z oddzielnych tabletek z kanagliflozyną i metforminą

U pacjentów zmieniających leczenie z oddzielnych tabletek z kanagliflozyną i metforminą, podawanie produktu leczniczego Vokanamet należy rozpoczynać od tej samej dawki dobowej kanagliflozyny i metforminy aktualnie stosowanej lub najbliższej odpowiedniej dawki terapeutycznej metforminy.

Należy rozważyć dostosowanie dawki kanagliflozyny (dodanej do optymalnej dawki metforminy) przed przestawieniem na produkt leczniczy Vokanamet.

U pacjentów tolerujących produkt leczniczy Vokanamet zawierający 50 mg kanagliflozyny, którzy wymagają lepszej kontroli glikemii, można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Vokanamet do zawierającego 150 mg kanagliflozyny.

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Vokanamet zawierającego od 50 mg do 150 mg kanagliflozyny u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, pacjentów z chorobą

układu sercowo-naczyniowego, lub u innych pacjentów, u których początkowe zwiększenie diurezy przez kanagliflozynę może stanowić ryzyko (patrz punkt 4.4). U pacjentów wykazujących nadmierną utratę płynów, zaleca się skorygowanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Vokanamet (patrz punkt 4.4).

Gdy produkt leczniczy Vokanamet jest stosowany w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. z sulfonilomocznikiem, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Produkt leczniczy Vokanamet należy stosować z ostrożnością u pacjentów w starszym wieku, ponieważ metformina jest wydalana częściowo przez nerki, a u pacjentów w podeszłym wieku występuje skłonność do pogarszania się czynności nerek. Szczególnie u osób w podeszłym wieku, należy regularnie kontrolować czynność nerek, by zapobiec kwasicy mleczanowej związanej z metforminą. Należy brać pod uwagę ryzyko nadmiernej utraty płynów związane z kanagliflozyną (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Vokanamet jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Wartość eGFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku, czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę.

Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m² p.c. należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma postaci produktu leczniczego Vokanamet o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce (patrz tabela 1).

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki

GFR ml/min/1,73 m² p.c.	Metformina	Kanagliflozyna
60-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 300 mg.
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Nie należy rozpoczynać leczenia kanagliflozyną. Pacjenci tolerujący kanagliflozynę mogą kontynuować jej stosowanie w maksymalnej całkowitej dawce dobowej wynoszącej 100 mg.

30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Nie należy stosować kanagliflozyny.
<30	Metformina jest przeciwwskazana.	Nie badano stosowania kanagliflozyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Vokanamet jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na substancję czynną metforminę (patrz punkty 4.3 i 5.2). Brak dostępnych danych o stosowaniu produktu leczniczego Vokanamet u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Vokanamet należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę, podczas posiłku, by zmniejszyć objawy niepożądane ze strony żołądka i jelit, związane ze stosowaniem metforminy. Tabletki należy połykać w całości.

W razie pominięcia dawki, należy ją przyjąć natychmiast, gdy pacjent sobie o tym przypomni, chyba że pozostało niewiele czasu do następnej dawki. Wówczas należy pominąć zapomnianą dawkę i przyjąć produkt leczniczy o normalnej zaplanowanej porze.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Ciężka niewydolność nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Stany ostre, które mogą zaburzać czynność nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs (patrz punkt 4.4).
- Ostra lub przewlekła choroba, która może być przyczyną niedotlenienia tkanek, taka jak: niewydolność serca lub układu oddechowego, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.
- Zaburzenia czynności wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm (patrz punkty 4.2 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Vokanamet i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Vokanamet należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić produkt leczniczy Vokanamet i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (<7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (>5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Należy rozważyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej w razie wystąpienia niespecyficznego objawów takich jak skurcze mięśni z zaburzeniami pokarmowymi np. bólami brzucha i ciężką astenią.

Czynność nerek

Zaburzenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku są częste i bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. rozpoczynając leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi bądź rozpoczynając podawanie NLPZ.

Skuteczność kanagliflozyny w zakresie kontroli glikemii zależy od czynności nerek i jest mniejsza u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, a prawdopodobnie nieskuteczna u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² p.c. lub CrCl < 60 ml/min częściej stwierdzano zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie), szczególnie przy dawce 300 mg. Ponadto, u tych pacjentów zgłaszano więcej przypadków zwiększonego stężenia potasu i znacznego zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu i azotu mocznikowego we krwi (ang. *blood urea nitrogen*, BUN) (patrz punkt 4.8).

Dlatego należy ograniczyć dawkę kanagliflozyny do 100 mg na dobę u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² p.c. lub CrCl < 60 ml/min. Kanagliflozyny nie należy stosować w celu kontroli glikemii u pacjentów z eGFR utrzymującym się trwale < 45 ml/min/1,73 m² p.c. lub CrCl < 45 ml/min, patrz punkt 4.2).

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Vokanamet przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować go przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Vokanamet pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

Produkt leczniczy Vokanamet zawiera metforminę i dlatego podawanie produktu leczniczego Vokanamet musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Niedobór/ zmniejszenie stężenia witaminy B₁₂

Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B₁₂ w surowicy. Ryzyko niskiego stężenia witaminy B₁₂ wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki metforminy, czasu trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka, o których wiadomo, że powodują niedobór witaminy B₁₂. W przypadku podejrzenia niedoboru witaminy B₁₂ (takiego jak niedokrwistość lub neuropatia) należy monitorować stężenie witaminy B₁₂ w surowicy. Okresowe monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ może być konieczne u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru witaminy B₁₂. Leczenie metforminą należy kontynuować tak długo, jak długo jest tolerowane i nie jest przeciwwskazane oraz należy zastosować odpowiednie leczenie uzupełniające niedobór witaminy B₁₂ zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Stosowanie u pacjentów z ryzykiem działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Ze względu na mechanizm działania, kanagliflozyna, zwiększając wydzielenie glukozy do moczu (ang. *urinary glucose excretion*, UGE), indukuje diurezę osmotyczną, co może zmniejszać objętość wewnątrznaczyniową i ciśnienie krwi (patrz punkt 5.1). W kontrolowanych badaniach klinicznych kanagliflozyny, zwiększoną częstość działań niepożądanych, związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie), stwierdzano częściej podczas stosowania dawki 300 mg, a występowały one częściej w pierwszych 3 miesiącach (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi indukowane kanagliflozyną może stanowić ryzyko, w tym u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² p.c., pacjentów stosujących leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie, pacjentów stosujących diuretyki lub pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Podczas pierwszych 6 tygodni leczenia kanagliflozyną z powodu nadmiernej utraty płynów, stwierdzano zasadniczo niewielkie średnie zmniejszenie eGFR. U opisanych wyżej pacjentów, bardziej narażonych na zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej, stwierdzano czasami większy spadek wartości GFR (>30%), który następnie ulegał poprawie i niezbyt często był przyczyną przerwania leczenia kanagliflozyną (patrz punkt 4.8).

Należy doradzić pacjentom, by zgłaszali objawy nadmiernej utraty płynów. Nie zaleca się stosowania kanagliflozyny u pacjentów przyjmujących diuretyki pętlowe (patrz punkt 4.5), lub z nadmierną utratą płynów, np. z powodu ostrej choroby (takiej jak choroba żołądka i jelit).

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Vokanamet, w razie jednoczesnego wystąpienia warunków mogących prowadzić do nadmiernej utraty płynów (takich jak choroby żołądka i jelit), zaleca się dokładną obserwację wolemii (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne, w tym testy czynnościowe nerek) i stężenia elektrolitów w osoczu. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Vokanamet u pacjentów, u których wystąpi hipowolemia, do czasu wyrównania stanu. W razie przerwania stosowania należy rozważyć częstsze monitorowanie stężenia glukozy.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym kanagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. *diabetic ketoacidosis*, DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek kanagliflozyny zwiększa ryzyko DKA. Ryzyko DKA wydaje się być większe u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wymagających stosowania insuliny.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Vokanamet u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych.

Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie produktem leczniczym Vokanamet można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe i po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vokanamet należy rozważyć czynniki w wywiadzie, predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

U niektórych pacjentów cukrzycowa kwasica ketonowa może być przedłużona po odstawieniu produktu leczniczego Vokanamet, tj. może trwać dłużej niż oczekiwano na podstawie okresu półtrwania kanagliflozyny w osoczu (patrz punkt 5.2). Obserwowano przedłużoną glukozurię wraz z utrzymującą się DKA. W przedłużające się okresy DKA mogą być zaangażowane czynniki niezależne od kanagliflozyny. Niedobór insuliny może przyczyniać się do przedłużonej cukrzycowej kwasicy ketonowej i po weryfikacji musi zostać skorygowany.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych (ang. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Nie należy stosować produktu leczniczego Vokanamet u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2.

Amputacje kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych kanagliflozyny z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (CVD, ang. *cardiovascular disease*), stosowanie kanagliflozyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem amputacji w obrębie kończyn dolnych w porównaniu z placebo (odpowiednio 0,63 w porównaniu z 34 zdarzeniami na 100 pacjento-lat) i ten wzrost wystąpił szczególnie w odniesieniu do palców i śródstopia (patrz punkt 4.8). W długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek nie stwierdzono różnicy w zakresie ryzyka amputacji w obrębie kończyn dolnych u pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W tym badaniu zastosowano środki ostrożności jak przedstawiono poniżej. Ponieważ nie ustalono mechanizmów, nie są znane czynniki ryzyka amputacji oprócz ogólnych czynników ryzyka.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Vokanamet, należy wziąć pod uwagę w wywiadzie pacjenta czynniki, które mogą zwiększać ryzyko amputacji. Jako środki ostrożności należy rozważyć dokładną obserwację pacjentów z wysokim ryzykiem amputacji i informowanie pacjentów o tym, jak ważna jest codzienna profilaktyczna pielęgnacja stóp i utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia. Należy rozważyć również przerwanie leczenia produktem leczniczym Vokanamet u pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry kończyny dolnej, zakażenie, zapalenie szpiku kostnego i kości lub martwica.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego również jako zgorzel Fourniera) u kobiet i mężczyzn przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale poważne i potencjalnie zagrażające życiu zdarzenie, które wymaga natychmiastowej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zwrócili się o pomoc lekarską, jeśli wystąpi u nich kombinacja objawów takich jak ból, tkliwość, rumień lub obrzęk w okolicy narządów płciowych lub krocza z gorączką lub złym samopoczuciem. Należy pamiętać, że martwicze zapalenie powięzi może poprzedzać infekcja narządów moczowo-płciowych lub ropień krocza. Jeśli podejrzewa się martwicę Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Vokanamet i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym zastosowanie antybiotyków i oczyszczenie chirurgiczne).

Zwiększony poziom hematokrytu

Podczas terapii kanagliflozyną stwierdzano zwiększenie poziomu hematokrytu (patrz punkt 4.8); dlatego należy dokładnie obserwować pacjentów ze zwiększonym wyjściowo hematokrytem.

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć większe ryzyko nadmiernej utraty płynów, są częściej leczeni diuretykami i mają zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częściej stwierdzano działania niepożądane, związane z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto, u tych pacjentów raportowano większe spadki wartości eGFR (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Grzybicze zakażenia narządów płciowych

W badaniach klinicznych stwierdzano u kobiet kandydozę sromu i pochwy oraz u mężczyzn zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia, co wynika ze zwiększonego wydalania glukozy z moczem (UGE) w mechanizmie hamowania kotransportera sodu i glukozy 2 (SGLT2) przez kanagliflozynę (patrz punkt 4.8). U mężczyzn i kobiet z zakażeniami grzybiczymi w wywiadzie, częściej występowały zakażenia. Zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia występowały głównie u nieobrzezanych pacjentów, u których w niektórych przypadkach skutkowało to stulejką i obrzezaniem. Większość zakażeń grzybiczych narządów płciowych leczono miejscowymi

lekami przeciwgrzybiczymi, zaleconymi przez lekarza lub samodzielnie, kontynuując jednocześnie terapię produktem leczniczym Vokanamet.

Infekcje dróg moczowych

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek u pacjentów leczonych kanagliflozyną, często prowadzących do przerwania leczenia. U pacjentów z powikłanymi zakażeniami dróg moczowych należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie podawania kanagliflozyny.

Niewydolność serca

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA (ang. *New York Heart Association*) oraz brak danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA stosujących kanagliflozynę.

Badania laboratoryjne moczu

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Vokanamet mają pozytywne wyniki testu na obecność glukozy w moczu, co wynika z jego mechanizmu działania.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych z produktem leczniczym Vokanamet; jednakże przeprowadzono takie badania dla każdej substancji czynnej z osobna (kanagliflozyny i metforminy). Skojarzenie kanagliflozyny (300 mg raz na dobę) i metforminy (2000 mg raz na dobę) nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę zarówno kanagliflozyny jak i metforminy.

Kanagliflozyna

Interakcje farmakodynamiczne

Diuretyki

Kanagliflozyna może nasilać działanie diuretyków i zwiększać ryzyko odwodnienia i niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się stosowania kanagliflozyny u pacjentów stosujących diuretyki pętlowe.

Insulina i sekretagogi insuliny

Insulina i sekretagogi insuliny, takie jak sulfonilomocznik, mogą powodować hipoglikemię. Dlatego, by zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, może być konieczne stosowanie mniejszych dawek insuliny lub sekretagogów insuliny w skojarzeniu z produktem leczniczym Vokanamet (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na kanagliflozynę

Kanagliflozyna jest głównie metabolizowana z udziałem UDP glukuronozylotransferazy 1A9 (UGT1A9) i 2B4 (UGT2B4), w reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym. Kanagliflozyna jest

transportowana przez glikoproteinę-P (P-gp) i BCRP (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*).

Induktory enzymów (takie jak ziele dziurawca zwyczajnego - *Hypericum perforatum*, ryfampicyna, barbiturany, fenytoina, karbamazepina, rytonawir, efawirenz) mogą zmniejszać ekspozycję kanagliflozyny. Po jednoczesnym podaniu kanagliflozyny z ryfampicyną (induktorem różnych czynnych transporterów i enzymów metabolizujących produkty lecznicze), stwierdzono zmniejszenie o 51% i 28% odpowiednio, ekspozycji układowej na kanagliflozynę (pole pod krzywą, AUC) i stężenia maksymalnego (C_{max}). Te spadki ekspozycji na kanagliflozynę mogą przyczyniać się do zmniejszenia skuteczności.

Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie induktorów enzymów UGT i białek transportowych w skojarzeniu z kanagliflozyną, wskazane jest monitorowanie kontroli glikemii, by ocenić odpowiedź na kanagliflozynę. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie induktorów enzymów UGT w skojarzeniu z kanagliflozyną, można rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego Vokanamet, zawierającego 150 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę, jeśli pacjenci aktualnie tolerują kanagliflozynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę i wymagają dodatkowej kontroli glikemii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Cholestyramina może potencjalnie zmniejszać ekspozycję na kanagliflozynę. Kanagliflozynę należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 4-6 godzin po podaniu środków wiążących kwasy żółciowe, by zminimalizować możliwy wpływ na ich wchłanianie.

Badania interakcji kanagliflozyny wykazały, że farmakokinetyka kanagliflozyny nie zmienia się pod wpływem metforminy, hydrochlorotiazidu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu), cyklosporyny i (lub) probenecydu.

Wpływ kanagliflozyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna

Skojarzenie kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę przez 7 dni z pojedynczą dawką 0,5 mg digoksyny, a następnie podawaną w dawce 0,25 mg na dobę przez 6 dni, skutkowało 20%-owym zwiększeniem AUC i 36% zwiększeniem C_{max} digoksyny, prawdopodobnie wskutek hamowania P-gp. W warunkach *in vitro* stwierdzono, że kanagliflozyna hamuje P-gp. Należy odpowiednio monitorować pacjentów otrzymujących digoksynę lub inne glikozydy nasercowe (np. digitoksyna).

Lit

Jednoczesne stosowanie inhibitorów SGLT2 z litem może zmniejszać stężenie litu w surowicy krwi. Podczas leczenia kanagliflozyną należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy krwi, szczególnie podczas rozpoczynania leczenia oraz podczas zmiany dawkowania.

Dabigatran

Nie badano wpływu podawania kanagliflozyny (słabego inhibitora P-gp) na eteksylat dabigatranu (substratu P-gp). Gdy dabigatran podawany jest w skojarzeniu z kanagliflozyną, należy obserwować pacjentów (czy nie występują u nich krwawienia lub anemia), gdyż stężenie dabigatranu może zwiększać się w obecności kanagliflozyny.

Symwastatyna

Skojarzenie kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę przez 6 dni z pojedynczą dawką 40 mg symwastatyny (substrat CYP3A4) skutkowało 12%-owym zwiększeniem AUC i 9%-owym zwiększeniem C_{max} symwastatyny oraz 18%-owym zwiększeniem AUC i 26%-owym zwiększeniem C_{max} kwasu symwastatyny. Zwiększenie ekspozycji na symwastatynę i kwas symwastatyny nie uważa się za klinicznie istotne.

Nie można wykluczyć hamowania BCRP przez kanagliflozynę na poziomie jelitowym i może zwiększyć się ekspozycja na produkty lecznicze transportowane przez BCRP, np. pewne statyny, jak rosuwastatyna i niektóre przeciwnowotworowe produkty lecznicze.

Badania interakcji kanagliflozyny w stanie stacjonarnym wykazały brak znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę metforminy, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorotiazynu lub warfaryny.

Wpływ produktu leczniczego na wyniki badań laboratoryjnych

Test 1,5-AG

Zwiększone przez kanagliflozynę wydalanie glukozy z moczem może skutkować fałszywie mniejszymi stężeniami 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG), co czyni badania 1,5-AG nieprzydatnymi w ocenie kontroli glikemii. Dlatego u pacjentów stosujących produkt leczniczy Vokanamet nie należy wykorzystywać testu 1,5-AG w celu oceny kontroli glikemii. Dodatkowych informacji można uzyskać u producentów testów 1,5-AG.

Metformina

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby, ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy w produkcie leczniczym Vokanamet (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożywania alkoholu i przyjmowania produktów leczniczych zawierających alkohol.

Środki kontrastowe zawierające jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, powodując kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Stosowanie produktu leczniczego Vokanamet musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jego stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Produkty lecznicze o właściwościach kationowych

Produkty lecznicze o właściwościach kationowych, wydalone w drodze wydzielania kanalikowego (np. cymetydyna), mogą wchodzić w interakcje z metforminą, konkurując o dostęp do wspólnych układów transportujących, zlokalizowanych w kanalikach nerkowych. Badanie przeprowadzone z udziałem siedmiu zdrowych ochotników wykazało, że cymetydyna podawana w dawce 400 mg dwa razy na dobę, powodowała zwiększenie AUC metforminy o 50% i C_{max} o 81%. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o właściwościach kationowych, wydalanych w mechanizmie wydzielania kanalikowego, należy rozważyć monitorowanie glikemii, dostosowanie dawki w zakresie zalecanego dawkowania i zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Glikokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo), agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych

i leki moczopędne mają działanie hiperglikemiczne. Należy poinformować o tym pacjenta i częściej oznaczać stężenie glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie konieczności, dawki produktów leczniczych zmniejszających stężenie glukozy można dostosować podczas leczenia w skojarzeniu z tymi lekami i po ich odstawieniu.

Diuretyki (szczególnie diuretyki pętłowe) mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej związanej z metforminą, z powodu możliwego zmniejszenia czynności nerek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych o zastosowaniu samej kanagliflozyny lub produktu leczniczego Vokanamet u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dostępne ograniczone dane o zastosowaniu metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych. W przypadku metforminy, badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny lub płodowy, przebieg porodu czy rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować produktu leczniczego Vokanamet podczas ciąży. W razie stwierdzenia ciąży, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Vokanamet.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z laktacją z zastosowaniem skojarzenia substancji czynnych produktu leczniczego Vokanamet. Nie wiadomo, czy kanagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie kanagliflozyny/metabolitów do mleka, a także działanie farmakologiczne u karmionego potomstwa i młodych szczurów, narażonych na działanie kanagliflozyny (patrz punkt 5.3). Metformina przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Nie należy stosować produktu leczniczego Vokanamet podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu produktu leczniczego Vokanamet na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu kanagliflozyny lub metforminy na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vokanamet nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy ostrzec pacjentów o ryzyku hipoglikemii, gdy produkt leczniczy Vokanamet jest stosowany w terapii dodanej do insuliny lub sekretagoga insuliny, oraz o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych, związanych z nadmierną utratą płynów, takich jak zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Kanagliflozyna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny oceniano u 22 645 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym przeprowadzono ocenę stosowania kanagliflozyny w skojarzeniu z metforminą u 16 334 pacjentów. Ponadto, przeprowadzono 18-tygodniowe podwójnie ślepe badanie fazy II z kontrolą placebo, z dawkowaniem dwa razy na dobę (kanagliflozyna w dawce 50 mg lub 150 mg, jako terapia dodana

do metforminy w dawce 500 mg) u 279 pacjentów, z których 186 leczono kanagliflozyną jako terapią dodaną do metforminy.

Podstawową ocenę bezpieczeństwa i tolerancji przeprowadzono w zbiorczej analizie (n=2313) czterech 26-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (monoterapia i terapia dodana z metforminą, metforminą i sulfonilomocznikiem oraz metforminą i pioglitazonem). Najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie dróg moczowych oraz wielomocz lub częstomocz. Reakcjami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania leczenia u $\geq 0,5\%$ wszystkich pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w tych badaniach klinicznych, były kandydoza sromu i pochwy (0,7% kobiet) i zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia (0,5% mężczyzn). Dokonano dodatkowych analiz bezpieczeństwa (włączając dane długoterminowe) z danych z całego programu kanagliflozyny (badania z placebo i z aktywną kontrolą), by ocenić zgłoszone działania niepożądane pod kątem identyfikacji reakcji niepożądanych (patrz tabela 2) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w tabeli 2 wynikają ze zbiorczej analizy badań z aktywną kontrolą i placebo opisanych powyżej. Dołączono również działania niepożądane kanagliflozyny stwierdzone na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano zgodnie z częstością występowania oraz klasyfikacją układów i narządów. Kategorie częstości zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Lista działań niepożądanych (MedDRA) z badań z kontrolą placebo^c i czynnym komparatorem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Bardzo często	kandydoza sromu i pochwy ^{b,j}
Często	zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia ^{b,k} , zakażenie dróg moczowych ^c (odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznice moczopochodną stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu)
Nieznana	martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ^d
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko	reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo często	hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem ^c
Niezbyt często	odwodnienie ^a
Rzadko	cukrzycowa kwasica ketonowa ^b
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Niezbyt często	zawroty głowy po zmianie pozycji ciała ^a , omdlenie ^a
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Niezbyt często	niedociśnienie ^a , niedociśnienie ortostatyczne ^a

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	zaparcie, pragnienie ^f , nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość na światło, wysypka ^g , pokrzywka
Rzadko	obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	złamania kości ^h
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	wielomocz lub częstomocz ⁱ
Niezbyt często	niewydolność nerek (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów)
Badania diagnostyczne	
Często	Dyslipidemia ^l , zwiększony hematokryt ^{b, m}
Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^{b, n} , zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^{b, o} , zwiększenie stężenia potasu we krwi ^{b, p} , zwiększenie stężenia fosforanów we krwi ^q
Procedury medyczne i chirurgiczne	
Niezbyt często	Amputacje kończyn dolnych (głównie palców i śródstopia), szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem choroby serca ^b

^a Związane z nadmierną utratą płynów; patrz punkt 4.4 i poniżej opis działania niepożądanego.

^b Patrz punkt 4.4 i poniżej opis działania niepożądanego.

^c Patrz poniżej opis działania niepożądanego.

^d Patrz punkt 4.4.

^e Profile danych bezpieczeństwa z kluczowych indywidualnych badań [w tym badania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek; starszymi pacjentami (≥ 55 lat do ≤ 80 lat); pacjentami ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i chorób nerek] były zasadniczo spójne z działaniami niepożądanymi określonymi w tej tabeli.

^f Pragnienie obejmuje terminy: pragnienie, suchość w ustach i polidypsje.

^g Wysypka obejmuje terminy: wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa i wysypka pęcherzykowa.

^h Związane ze złamaniem kości; patrz poniżej opis działania niepożądanego

ⁱ Wielomocz i częstomocz obejmują terminy: wielomocz, częstomocz, nagła potrzeba oddawania moczu, moczenie nocne i zwiększone wytwarzanie moczu.

^j Kandydoza sromu i pochwy obejmuje terminy: kandydoza sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zakażenie pochwy, zapalenie sromu i zakażenie grzybicze narządów płciowych.

^k Zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia obejmuje terminy: zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka prącia, zapalenie żołądki drożdżakowe i zakażenie grzybicze narządów płciowych.

^l Średnie procentowe zwiększenie z wartości początkowych dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg vs. placebo wyniosło odpowiednio: cholesterol całkowity 3,4% i 5,2% vs. 0,9%; cholesterol HDL 9,4% i 10,3% vs. 4,0%; cholesterol LDL 5,7% i 9,3% vs. 1,3%; cholesterol nie-HDL 2,2% i 4,4% vs. 0,7%; trójglicerydy 2,4% i 0,0% vs. 7,6%.

^m Średnie zmiany z wartości początkowych dla hematokrytu wyniosły odpowiednio 2,4% i 2,5% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,0% dla placebo.

ⁿ Średnie procentowe zmiany z wartości początkowych kreatyniny wyniosły odpowiednio 2,8% i 4,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla placebo.

^o Średnie procentowe zmiany z wartości początkowych stężenia azotu mocznika (ang. *blood urea nitrogen*, BUN) wyniosły odpowiednio 17,1% i 18,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 2,7% dla placebo.

^p Średnie procentowe zmiany z wartości początkowych stężenia potasu we krwi wyniosły odpowiednio 0,5% i 1,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,6% dla placebo.

^q Średnie procentowe zmiany z wartości początkowych stężenia fosforanów w surowicy wyniosły odpowiednio 3,6% i 5,1% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Amputacje kończyn dolnych

U pacjentów z cukrzycą typu 2 z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (CVD, ang. *cardiovascular disease*) lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka CVD, stwierdzono większe ryzyko amputacji w obrębie kończyn dolnych u pacjentów leczonych kanagliflozyną w zintegrowanym programie badawczym CANVAS i CANVAS-R, dwóch dużych, randomizowanych długoterminowych badaniach klinicznych z kontrolą placebo u 10134 pacjentów. Różnice wystąpiły już w pierwszych 26 tygodniach terapii. Pacjentów w badaniach CANVAS i CANVAS-R obserwowano, odpowiednio, przez średnio 5,7 i 2,1 lat. Niezależnie od leczenia kanagliflozyną czy placebo, ryzyko amputacji było największe u pacjentów z wcześniejszą amputacją, chorobą naczyń obwodowych i neuropatią w podstawowym wywiadzie. Ryzyko amputacji w obrębie kończyny dolnej nie zależało od dawki. W Tabeli 3 przedstawiono wyniki dotyczące amputacji w zintegrowanym programie badawczym CANVAS.

Nie stwierdzono różnicy w zakresie ryzyka amputacji w obrębie kończyn dolnych związanego ze stosowaniem kanagliflozyny w dawce 100 mg względem placebo (odpowiednio 1,2 w porównaniu z 1,1 zdarzenia na 100 pacjento-lat) [HR: 1,11; 95% CI 0,79, 1,56]) w długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na nerki z udziałem 4397 pacjentów z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek (patrz punkt 4.4). W innych badaniach cukrzyca typu 2 z zastosowaniem kanagliflozyny, do których włączono ogólną populację pacjentów z cukrzycą w liczbie 8114 pacjentów, nie stwierdzono różnic ryzyka amputacji w obrębie kończyny dolnej, w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 3: Zintegrowana analiza danych dotyczących amputacji w badaniach CANVAS i CANVAS-R

	Placebo N = 4344	kanagliflozyna N = 5790
Całkowita liczba badanych ze zdarzeniem, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Częstość występowania (na 100 pacjento-lat)	0,34	0,63
Iloraz ryzyka (95% CI) vs. placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Mała amputacja, n (%) [*]	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Duża amputacja, n (%) [†]	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Uwaga: Częstość wyliczona na podstawie liczby pacjentów z co najmniej jedną amputacją, a nie całkowitej liczby zdarzeń amputacji. Czas obserwacji pacjenta liczony jest od dnia 1. do daty pierwszego zdarzenia amputacji. Niektórzy pacjenci mieli więcej niż jedną amputację. Odsetek małych i dużych amputacji wyliczono na podstawie najwyższego miejsca amputacji u każdego pacjenta.

* Palec i śródstopie

† Kostka, poniżej kolana i powyżej kolana

Wśród pacjentów w programie CANVAS, którzy mieli amputację najczęstszymi lokalizacjami były palce i śródstopie (71%) w obu grupach terapeutycznych (patrz tabela 3). Wielokrotne amputacje (niektóre obejmujące obie dolne kończyny) stwierdzano niezbyt często i w podobnych proporcjach w obu grupach terapeutycznych.

Najczęstszymi medycznymi zdarzeniami, związanymi z koniecznością amputacji w obu grupach terapeutycznych, były zakażenia dolnych kończyn, cukrzycowe owrzodzenia stopy, choroba tętnic obwodowych i martwica (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów

W zbiorczej analizie czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo częstość wszystkich działań niepożądanych, związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, odwodnienie i omdlenia), wyniosła 1,2% przy dawce 100 mg kanagliflozyny raz na dobę, 1,3% przy dawce 300 mg kanagliflozyny raz na

dobę oraz 1,1% dla placebo. Częstość działań niepożądanych podczas leczenia kanagliflozyną w dwóch badaniach z aktywną kontrolą była podobna do komparatorów.

W jednym z długoterminowych badań CANVAS, dotyczących układu sercowo-naczyniowego, z udziałem pacjentów na ogół starszych, z większym odsetkiem powikłań cukrzycowych, częstość działań niepożądanych, związanych z nadmierną utratą płynów, wyniosła 2,3 po dawce 100 mg kanagliflozyny, 2,9 po dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,9 zdarzeń na 100 pacjento-lat po zastosowaniu placebo.

W celu oceny czynników ryzyka tych działań niepożądanych, przeprowadzono większą zbiorczą analizę (n = 12441) pacjentów z 13 kontrolowanych badań 3. i 4. Fazy, obejmujących obie dawki kanagliflozyny. W tej zbiorczej analizie, u pacjentów stosujących diuretyki pętlowe, pacjentów z początkowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² i pacjentów w wieku ≥ 75 lat, częstość występowania tych działań niepożądanych była na ogół większa. U pacjentów stosujących diuretyki pętlowe częstości wynosiły 5,0 po dawce 100 mg kanagliflozyny i 5,7 po dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 4,14 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji w grupie kontrolnej. U pacjentów z początkowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m², częstości wynosiły 5,2 po dawce 100 mg kanagliflozyny i 5,4 po dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 3,1 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji w grupie kontrolnej. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częstości wynosiły 5,3 po dawce 100 mg kanagliflozyny i 6,1 po dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji w grupie kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W badaniu dotyczącym układu sercowo-naczyniowego i w większych zbiorczych analizach, jak również w badaniu dotyczącym wpływu na nerki, rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów i ciężkich działań niepożądanych, związanych z nadmierną utratą płynów, nie występowały częściej podczas leczenia kanagliflozyną.

Hipoglikemia w terapii dodanej z insuliną lub sekretagogami insuliny

Częstość hipoglikemii była mała (około 4%) w grupach terapeutycznych włączając placebo, podczas stosowania produktu w monoterapii jak i w terapii dodanej z metforminą. Gdy kanagliflozyna była dodana do leczenia insuliną, stwierdzano hipoglikemię u, odpowiednio, 49,3%, 48,2% i 36,8% pacjentów leczonych odpowiednio kanagliflozyną w dawce 100 mg raz na dobę, 300 mg raz na dobę i placebo, a ciężka hipoglikemia wystąpiła u, odpowiednio, 1,8%, 2,7% i 2,5% pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w dawce 100 mg raz na dobę, 300 mg raz na dobę i placebo. Gdy kanagliflozyna była dodana do leczenia sulfonilomocznikiem, stwierdzano hipoglikemię u, odpowiednio, 4,1%, 12,5% i 5,8% pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w dawce 100 mg raz na dobę, 300 mg raz na dobę i placebo (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Kandydozę sromu i pochwy (w tym zapalenie sromu i pochwy i zakażenie grzybicze sromu i pochwy) stwierdzano u, odpowiednio, 10,4% i 11,4% kobiet leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę, w porównaniu z 3,2% dla placebo. Większość przypadków kandydozy sromu i pochwy wystąpiło w ciągu pierwszych czterech miesięcy leczenia kanagliflozyną. U kobiet przyjmujących kanagliflozynę, 2,3% miało więcej niż jedną infekcję. Generalnie 0,7% wszystkich kobiet odstawiło kanagliflozynę z powodu kandydozy sromu i pochwy (patrz punkt 4.4). W programie CANVAS czas trwania zakażenia był dłuższy w grupie otrzymującej kanagliflozynę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Drożdżakowe zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia występowały u mężczyzn z częstością 2,98 i 0,79 zdarzeń na 100 pacjento-lat otrzymujących, odpowiednio, kanagliflozynę lub placebo. U 2,4% mężczyzn otrzymujących kanagliflozynę wystąpiła więcej niż jedna infekcja. Częstość odstawienia kanagliflozyny z powodu drożdżakowego zapalenia żołądki lub zapalenia żołądki i napletka prącia wynosiła 0,37 zdarzeń na 100 pacjento-lat. Stulejkę zgłaszano z częstością 0,39 i 0,07 zdarzeń na 100 pacjento-lat podczas otrzymywania, odpowiednio, kanagliflozyny i

placebo. Obrzezania dokonywano z częstością 0,31 i 0,09 zdarzeń na 100 pacjento-lat podczas otrzymywania, odpowiednio, kanagliflozyny i placebo (patrz punkt 4.4).

Zakażenia dróg moczowych

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, zakażenia dróg moczowych zgłaszano częściej podczas stosowania kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg raz na dobę (odpowiednio, 5,9% vs 4,3%) w porównaniu z 4,0% dla placebo. Większość zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, bez zwiększenia częstości ciężkich reakcji niepożądanych. W tych badaniach, osoby biorące udział reagowały na standardowe leczenie jednocześnie kontynuując terapię kanagliflozyną.

Jednak po wprowadzeniu do leku do obrotu u pacjentów leczonych kanagliflozyną zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek i urosepsy, co często prowadziło do przerwania leczenia

Złamania kości

W badaniu dotyczącym układu sercowo-naczyniowego (CANVAS), przeprowadzonym u 4327 leczonych osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, częstość przypisanych złamań kości wynosiła odpowiednio: 1,6, 1,8 i 1,1 na 100 pacjento-lat obserwacji u otrzymujących, odpowiednio, kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg lub placebo. Różnice w częstości złamań wystąpiły po raz pierwszy w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia.

W dwóch innych badaniach długoterminowych i w badaniach przeprowadzonych z udziałem ogólnej populacji osób z cukrzycą nie zaobserwowano różnicy w zakresie ryzyka złamań przy stosowaniu kanagliflozyny w porównaniu z grupą kontrolną. W drugim badaniu dotyczącym układu sercowo-naczyniowego (CANVAS-R), przeprowadzonym u 5807 leczonych osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, częstość przypisanych złamań kości wynosiła odpowiednio: 1,1 i 1,3 zdarzeń na 100 pacjento-lat obserwacji u otrzymujących, odpowiednio, kanagliflozynę lub placebo.

W długoterminowym badaniu dotyczącym wpływu na nerki z udziałem 4397 leczonych uczestników z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek wskaźnik częstości wszystkich orzeczonych złamań kości wynosił 1,2 zdarzenia na 100 pacjento-lat obserwacji zarówno w grupie leczonej kanagliflozyną w dawce 100 mg, jak i w grupie otrzymującej placebo. W innych badaniach kanagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2, obejmujących ogólną populację 7729 pacjentów z cukrzycą, u których stwierdzono przypadki złamania kości, częstość przypisanych złamań kości wynosiła odpowiednio: 1,1 i 1,3 zdarzeń na 100 pacjento-lat obserwacji u otrzymujących, odpowiednio, kanagliflozynę lub lek kontrolny. Po 104 tygodniach leczenia kanagliflozyna nie wpływała niekorzystnie na gęstość mineralną kości.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W zbiorczej analizie 13 badań klinicznych z kontrolą placebo oraz aktywną kontrolą wykazano, że profil bezpieczeństwa kanagliflozyny u pacjentów w podeszłym wieku jest zasadniczo zgodny z profilem u młodszych pacjentów. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częstość występowania działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (takich jak: zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie), była większa i wynosiła, odpowiednio, 5,3, 6,1 i 2,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na kanagliflozynę w dawkach 100 mg, 300 mg I w grupie kontrolnej. Stwierdzono zmniejszenie wartości eGFR (-3,4 i -4,75 ml/min/1,73 m² p.c.), odpowiednio, w grupach kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu z grupą kontrolną (-4,2 ml/min/1,73 m² p.c. Średnie początkowe wartości eGFR wynosiły, odpowiednio, 62,5, 64,7 I 63,5 ml/min/1,73 m² p.c. w grupach kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu z grupą kontrolną (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z początkowym eGFR < 60 ml/min/1,73 m² częstość występowania działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (takich jak: zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie) była większa i wynosiła, odpowiednio, 5,3, 5,1 i 3,1 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na kanagliflozynę w dawkach 100 mg, 300 mg i w grupie placebo (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Całkowita częstość występowania zwiększonego stężenia potasu w surowicy była większa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i wynosiła, odpowiednio, 4,9, 6,1 i 5,4 7,5%, 12,3% i 8,1% zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na kanagliflozynę w dawkach 100 mg, 300 mg i w grupie placebo. Zasadniczo zmiany były przemijające i nie było konieczności zastosowania swoistego leczenia.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu o 9,2 μmol/l oraz BUN o około 1,0 mmol/l stwierdzano po obu dawkach kanagliflozyny.

Częstość występowania kiedykolwiek podczas leczenia, większego zmniejszenia wartości eGFR (> 30%), wynosiła, odpowiednio, 7,3, 8,1 i 6,5 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na kanagliflozynę w dawkach 100 mg, 300 mg i w grupie placebo. Podczas ostatniej oceny częstości występowania tych spadków, wartości eGFR wynosiły 3,3 u pacjentów przyjmujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, 2,7 u pacjentów przyjmujących kanagliflozynę w dawce 300 mg i 3,7 zdarzeń na 100 pacjento-lat ekspozycji na placebo (patrz punkt 4.4).

Pacjenci leczeni kanagliflozyną, niezależnie od początkowej wartości eGFR, doświadczali wstępnego spadku wartości średniego eGFR. Następnie, wartość eGFR utrzymywała się lub stopniowo zwiększała się w trakcie terapii. Średnia wartość eGFR wracała do wartości początkowej po odstawieniu leczenia, co wskazuje, że zmiany hemodynamiczne mogą mieć znaczenie w tych zmianach czynności nerek.

Metformina

Tabela 4 przedstawia działania niepożądane sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania oraz klasyfikacją układów i narządów, stwierdzone u pacjentów otrzymujących metforminę w monoterapii, których nie zaobserwowano u pacjentów otrzymujących kanagliflozynę. Kategorie częstości oparto na danych dostępnych w Charakterystyce Produktu Leczniczego metforminy.

Tabela 4: Częstość działań niepożądanych podczas stosowania metforminy stwierdzone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	Działanie niepożądane
<i>Częstość</i>	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Często	niedobór witaminy B ₁₂ ^a
Bardzo rzadko	kwasica mleczanowa
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często	objawy żołądkowo-jelitowe ^b
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Bardzo rzadko	rumień, świąd, pokrzywka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Bardzo rzadko	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby

^a Metformina może często zmniejszać stężenie witaminy B₁₂ w surowicy, co może skutkować istotnym klinicznie niedoborem witaminy B₁₂ (np. niedokrwistość megaloblastyczna). Ryzyko małego stężenia witaminy B₁₂ wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki metforminy, czasu trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka, o których wiadomo, że powodują niedobór witaminy B₁₂. U tych pacjentów zaleca się okresowe monitorowanie stężenia witaminy B₁₂.^b Objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, występują najczęściej podczas rozpoczynania leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Kanagliflozyna

U zdrowych osób zasadniczo dobrze tolerowane były pojedyncze dawki do 1600 mg kanagliflozyny oraz u pacjentów z cukrzycą 2 typu dawki kanagliflozyny 300 mg, podawane dwa razy na dobę przez 12 tygodni.

Metformina

Nie stwierdzano hipoglikemii po zastosowaniu chlorowodoru metforminy w dawkach do 85 g; chociaż w tych okolicznościach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistniejące ryzyko może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia życia wymagającym hospitalizacji. Najskuteczniejszą metodą usunięcia mleczanu i metforminy z organizmu jest hemodializa.

Leczenie

W razie przedawkowania produktu leczniczego Vokanamet celowe jest zastosowanie procedur wspomagających np. usunięcie niewchłoniętych substancji z przewodu pokarmowego, wdrożenie obserwacji klinicznej i w razie potrzeby wykonanie badań na podstawie stanu klinicznego pacjenta. Najskuteczniejszą metodą usunięcia mleczanu i metforminy z organizmu jest hemodializa. Kanagliflozyna była usuwana w nieznacznym stopniu podczas 4-godzinnej hemodializy. Nie oczekuje się, by kanagliflozyna była usuwana za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, produkty złożone zawierające leki hipoglikemizujące, kod ATC: A10BD16.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Vokanamet zawiera dwie doustne substancje hipoglikemizujące o różnych i uzupełniających się mechanizmach działania, stosowane w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: kanagliflozynę, inhibitor transportera SGLT2 i chlorowodorek metforminy - lek z grupy biguanidów.

Kanagliflozyna

Transporter SGLT2, ulegający ekspresji w kanalikach nerkowych, jest w głównej mierze

odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne filtrowanej glukozy ze światła kanalików. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy w nerkach, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT2. Poprzez hamowanie SGLT2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy (RT_G) i w ten sposób zwiększa UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym, niezależnym od insuliny, mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi; zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Działanie kanagliflozyny zwiększające UGE bezpośrednio zmniejszające glikemię jest niezależne od insuliny. W badaniach klinicznych kanagliflozyny stwierdzono poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta) oraz poprawę odpowiedzi wydzielniczej komórek beta po obciążeniu mieszanym pokarmem.

W badaniach fazy 3, podanie 300 mg kanagliflozyny raz na dobę przed posiłkiem skutkowało większym obniżeniem hiperglikemii poposiłkowej niż po dawce 100 mg raz na dobę. To działanie dawki 300 mg kanagliflozyny może częściowo wynikać z hamowania jelitowego SGLT1 (ważnego jelitowego transportera glukozy), związanego z przejściowym dużym stężeniem kanagliflozyny w świetle jelita przed wchłonięciem produktu leczniczego (kanagliflozyna jest słabym inhibitorem transportera SGLT1). Badania nie wykazały zaburzeń wchłaniania glukozy po podaniu kanagliflozyny.

Metformina

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwcukrzycowym, zmniejszającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii.

Metformina może wywierać działanie poprzez trzy mechanizmy:

- zmniejszając wątrobowe wytwarzanie glukozy poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy
- w mięśniach, poprzez niewielkie zwiększenie wrażliwości na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie
- opóźniając jelitowe wchłanianie glukozy.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa zdolności transportowe specyficznych błonowych transporterów glukozy GLUT-1 i GLUT-4.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina działa korzystnie na metabolizm lipidów. Potwierdzają to wyniki średnio- i długoterminowych kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem dawek terapeutycznych: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów.

Działanie farmakodynamiczne kanagliflozyny

Po doustnych, pojedynczych lub wielokrotnych dawkach kanagliflozyny obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2, zależne od dawki, zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE. W badaniach fazy 1. u pacjentów z cukrzycą typu 2, stwierdzano maksymalne zahamowanie 24-godzinnego średniego RT_G przy dawce dobowej 300 mg do około 4 mmol/l do 5 mmol/l (z wartości wyjściowych RT_G wynoszących około 13 mmol/l), co wskazuje na małe ryzyko wywołania hipoglikemii polekowej. W tych badaniach fazy 1. zmniejszenie wartości RT_G prowadziło u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych zarówno dawką 100 mg i 300 mg kanagliflozyny raz na dobę, do zwiększenia UGE w zakresie 77 g/dobę do 119 g/dobę; wartości UGE przekładają się na wydatek od 308 kcal/dobę do 476 kcal/dobę. Zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE utrzymywało się przez ponad 26 tygodni

leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Zaobserwowano umiarkowane zwiększenie (zwykle <400-500 ml) dobowej ilości moczu, co po kilku dniach leczenia ulegało złagodzeniu. Wydalanie kwasu moczowego zwiększało się przemijająco pod wpływem kanagliflozyny (zwiększenie o 19% w porównaniu do wartości wyjściowych w 1. dniu, a następnie złagodzenie do 6% w 2. dniu i 1% w 13. dniu). Towarzyszyło temu utrzymujące się zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu o około 20%.

W badaniu pojedynczej dawki u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczenie dawką 300 mg przed mieszanym posiłkiem opóźniło wchłanianie jelitowe glukozy i zmniejszyło poposiłkowe stężenie glukozy w mechanizmie zarówno nerkowym, jak i nienerkowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kluczowymi elementami leczenia cukrzycy typu 2. jest zarówno poprawa kontroli glikemii jak i zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej.

Skojarzone podawanie kanagliflozyny i metforminy badano u pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, stosujących metforminę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię.

Nie przeprowadzano badań klinicznych oceniających skuteczność produktu leczniczego Vokanamet; jednakże wykazano u zdrowych osób biorównoważność produktu leczniczego Vokanamet z kanagliflozyną i metforminą podawanymi jednocześnie w postaci oddzielnych tabletek.

Kanagliflozyna

Skuteczność glikemiczna i bezpieczeństwo stosowania

W sumie 10 501 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w 10 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, przeprowadzonych, by ocenić wpływ kanagliflozyny na kontrolę glikemii, w tym 5151 pacjentów otrzymywało kanagliflozynę w skojarzeniu z metforminą. Podział etniczny pacjentów: 72% rasa biała, 16% azjaci, 5% rasa czarna i 8% inne grupy. 17% pacjentów należało do rasy latynoskiej. 58% stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wyniósł 59,5 lat (zakres 21 lat do 96 lat); 3135 pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 513 pacjentów w wieku ≥ 75 lat. 58% pacjentów miało indeks masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m². W programie rozwoju klinicznego oceniano 1085 pacjentów z początkowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m².

Badania z kontrolą placebo

Kanagliflozynę badano w terapii dwulekowej z metforminą, terapii dwulekowej z sulfonilomocznikiem, terapii trzylekowej z metforminą i sulfonilomocznikiem, terapii trzylekowej z metforminą i pioglitazonem oraz w terapii dodanej z insuliną i monoterapii (tabela 5). Stosowanie kanagliflozyny dawało klinicznie i statystycznie istotne ($p < 0,001$), w porównaniu do placebo, wyniki: kontrolę glikemii, w tym glikozylowanej hemoglobiny (HbA_{1c}), odsetek pacjentów osiągających HbA_{1c} <7%, zmianę z punktu wyjścia glikemii na czczo (ang. *fasting plasma glucose*, FPG) oraz glikemii w 2godziny po posiłku (ang. *postprandial glucose*, PPG). Ponadto, zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do placebo.

Ponadto, kanagliflozyna była badana w terapii trzylekowej z metforminą i sitagliptyną w schemacie ze zwiększającymi dawkami: z początkową dawką 100 mg zwiększającą do 300 mg najwcześniej w 6 tygodniu u pacjentów, wymagających dodatkowej kontroli glikemii, którzy mieli odpowiednią wartość eGFR i tolerowali kanagliflozynę w dawce 100 mg (tabela 5). Kanagliflozyna podawana w schemacie ze zwiększającymi dawkami, skutkowała znacząco klinicznie i statystycznie ($p < 0,001$) poprawą kontroli glikemii w porównaniu do placebo, w tym HbA_{1c} i zmianą od początku badania FPG i statystycznie znamiennej poprawą ($p < 0,01$) odsetka pacjentów uzyskujących HbA_{1c} < 7%. Ponadto,

stwierdzono zmniejszenie masy ciała i skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu do placebo.

Tabela 5: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z kontrolą placebo^a

Terapia dwulekowa z metforminą (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina		Placebo + metformina (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,94	7,95	7,96
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,79	-0,94	-0,17
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} <7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	88,7	85,4	86,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-3,7	-4,2	-1,2
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/D ^c
Terapia trzylekowa z metforminą i sulfonilomocznikiem (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina i sulfonilomocznik		Placebo + metformina i sulfonilomocznik (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,13	8,13	8,12
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,85	-1,06	-0,13
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/D ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} <7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	93,5	93,5	90,8
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,1	-2,6	-0,7
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/D ^c
Terapia dodana z insuliną^d (18 tygodni)			
	Kanagliflozyna + insulina		Placebo + insulina (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,33	8,27	8,20
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,63	-0,72	0,01
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/D ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} <7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7

Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	96,9	96,7	97,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,8	-2,3	0,1
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/D ^c
Terapia trzylekowa z metforminą i sitagliptyną^e (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina i sitagliptyna^g (N = 107)	Placebo + metformina i sitagliptyna (N = 106)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,53	8,38	
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,91	-0,01	
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)		
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} <7%	32 ^f	12	
Stężenie glukozy na czczo (mg/dL)			
Wartości wyjściowe (średnia)	186	180	
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-30	-3	
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-27 ^b (-40; -14)		
Masa ciała			
Wartości wyjściowe (średnia)	93,8	89,9	
% zmiany z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-3,4	-1,6	
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)		

^a Populacja z zamiarem leczenia (ang. *Intent-to-treat*, ITT) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

^b p < 0,001 w porównaniu do placebo.

^c Nie dotyczy.

^d Kanagliflozyna w terapii dodanej z insuliną (z lub bez innych produktów leczniczych zmniejszających glikemię).

^e Kanagliflozyna w dawce 100 mg zwiększonej do 300 mg.

^f p < 0,01 w porównaniu do placebo.

^g 90,7% pacjentów w grupie kanagliflozyny miało zwiększoną dawkę do 300 mg.

Poza powyższymi badaniami, wyniki skuteczności glikemicznej, stwierdzone w 18-tygodniowym podrzędnym badaniu podwójnej terapii z sulfonylmocznikiem i 26-tygodniowym badaniu potrójnej terapii z metforminą i pioglitazonem, były zasadniczo porównywalne z wynikami innych badań.

Dedykowane badanie wykazało, że skojarzone podawanie 50 mg i 150 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę, jako terapia podwójna z metforminą, skutkowało klinicznymi i znamionymi statystycznie wynikami w porównaniu do placebo w kontroli glikemii, w tym HbA_{1c}, odsetkiem pacjentów osiągających HbA_{1c} <7%, zmianą z punktu wyjścia FPG, zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w tabeli 6.

Tabela 6: Wyniki skuteczności z badań klinicznych kanagliflozyny, podawanej dwa razy na dobę z kontrolą placebo^a

	kanagliflozyna		Placebo (N=93)
	50 mg dwa razy na dobę (N=93)	150 mg dwa razy na dobę (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Wyjściowe (średnia)	7,63	7,53	7,66
Zmiana z punktu wyjścia (dostosowana średnia)	-0,45	-0,61	-0,01
Różnica vs. placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/D ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	90,59	90,44	90,37
% zmiana z punktu wyjścia (dostosowana średnia)	-2,8	-3,2	-0,6
Różnica vs. placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/D ^c

^a Populacja z zamiarem leczenia (*ang. Intent-to-treat, ITT*) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu.

^b $p < 0,001$ w porównaniu do placebo.

^c Nie dotyczy.

^d $p=0,013$ w porównaniu do placebo.

Badania z aktywną kontrolą

Kanagliflozynę porównano z glimepirydem w podwójnej terapii z metforminą oraz porównano z sitagliptyną w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem (tabela 7). Stosowanie kanagliflozyny w dawce 100 mg raz na dobę w podwójnej terapii z metforminą, skutkowało podobnym zmniejszeniem HbA_{1c} z punktu wyjścia, a dawka 300 mg skutkowała większymi ($p < 0,05$) redukcjami HbA_{1c} w porównaniu z glimepirydem, wykazując tym samym, że ma ona nie mniejszą skuteczność (non-inferiority). Mniejszy odsetek pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg raz na dobę (5,6%) i kanagliflozyną w dawce 300 mg raz na dobę (4,9%) doświadczył co najmniej jednego zdarzenia hipoglikemii w ciągu 52 tygodni leczenia, w porównaniu z grupą leczoną glimepirydem (34,2%). W badaniu porównującym kanagliflozynę w dawce 300 mg raz na dobę z sitagliptyną 100 mg w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem, zastosowanie kanagliflozyny skutkowało nie gorszą ($p < 0,05$) i lepszą ($p < 0,05$) redukcją HbA_{1c} w porównaniu do sitagliptyny. Częstość hipoglikemii podczas stosowania kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę i sitagliptyny 100 mg wyniosła, odpowiednio, 40,7% i 43,2%. Zaobserwowano także znaczące poprawy masy ciała i zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu zarówno do glimepirydu i sitagliptyny.

Tabela 7: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z aktywną kontrolą^a

Porównanie z glimepirydem w podwójnej terapii z metforminą (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna + metformina		Glimepiryd (miareczkowany) + metformina (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,78	7,79	7,83
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,82	-0,93	-0,81
Różnica vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/D ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8

Masa ciała			
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	86,8	86,6	86,6
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-4,2	-4,7	1,0
Różnica vs glicypiryd (dostosowana średnia) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/D ^c
Porównanie z sitagliptyną w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna 300 mg + metformina i sulfonilomocznik (N = 377)	Sitagliptyna 100 mg + metformina i sulfonilomocznik (N = 378)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,12	8,13	
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,03	-0,66	
Różnica vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/D ^c	
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3	
Masa ciała			
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	87,6	89,6	
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,5	0,3	
Różnica vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/D ^c	

^a Populacja z zamiarem leczenia (ang. *Intent-to-treat*, ITT) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

^b $p < 0,05$.

^c Nie dotyczy.

^d $p < 0,001$.

Kanagliflozyna w inicjującej terapii skojarzonej z metforminą

Kanagliflozynę badano w inicjującej terapii skojarzonej z metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niepowodzeniem stosowania diety i ćwiczeń. Kanagliflozyna w dawkach 100 mg i 300 mg w skojarzeniu z metforminą XR skutkowałą znacząco statystycznie większą poprawą HbA_{1c} w porównaniu do odpowiednich dawek kanagliflozyny (100 mg i 300 mg) w monoterapii lub metforminy XR w monoterapii (tabela 8).

Tabela 8: Wyniki z 26-tygodniowego aktywnie kontrolowanego badania klinicznego kanagliflozyny w inicjującej terapii skojarzonej z metforminą*

Parametr skuteczności	Metformina XR (N = 237)	Kanagliflozyna 100 mg (N = 237)	Kanagliflozyna 300 mg (N = 238)	Kanagliflozyna 100 mg + metformina XR (N = 237)	Kanagliflozyna 300 mg + metformina XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Wartości wyjściowe (średnia)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78

Różnica w porównaniu z kanagliflozyną 100 mg (dostosowana średnia) (95% CI) †				-0,40‡ (-0,59; -0,21)	
Różnica w porównaniu z kanagliflozyną 300 mg (dostosowana średnia) (95% CI) †					-0,36‡ (-0,56; -0,17)
Różnica w porównaniu z metforminą XR (dostosowana średnia) (95% CI) †		-0,06‡ (-0,26; 0,13)	-0,11‡ (-0,31; 0,08)	-0,46‡ (-0,66; -0,27)	-0,48‡ (-0,67; -0,28)
Pacjenci (%) osiągnący HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Masa ciała					
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% zmiany z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Różnica w porównaniu z metforminą XR (dostosowana średnia) (95% CI) †		-0,9 ^{§§} (-1,6; -0,2)	-1,8 [§] (-2,6; -1,1)	-1,4 [‡] (-2,1; -0,6)	-2,1 [‡] (-2,9; -1,4)

* Populacja z zamiarem leczenia (ITT).

† Średnia najmniejszych kwadratów dostosowana do współmiennych obejmujących wartości początkowe i czynnik stratyfikacji.

‡ Dostosowane p = 0,001.

§ Dostosowane p < 0,01.

§§ Dostosowane p < 0,05.

Szczególne grupy pacjentów

W trzech badaniach, przeprowadzonych w szczególnych grupach pacjentów (starsi pacjenci, pacjenci z eGFR od 30 do < 50 ml/min/1,73 m² p.c. i pacjenci z dużym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej), kanagliflozynę dodano do aktualnego stabilnego leczenia przeciwcukrzycowego (dieta, monoterapia lub terapia złożona).

Pacjenci w podeszłym wieku

W sumie 714 pacjentów w wieku ≥55 do ≤80 lat (227 pacjentów w wieku od 65 do <75 lat i 46 pacjentów w wieku od 75 do ≤80 lat) z niewystarczającą kontrolą glikemii w aktualnej terapii

przeciwcukrzycowej (leki zmniejszające glikemię i (lub) dieta i ćwiczenia), uczestniczyło w podwójnie zaślepionym badaniu z kontrolą placebo, trwającym ponad 26 tygodni. Statystycznie znamienne ($p < 0,001$) zmiany z punktu wyjścia HbA_{1c} w porównaniu do placebo wyniosły, odpowiednio, -0,57% i -0,70% dla dawek 100 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Pacjenci z eGFR 45 ml/min/1,73 m² p.c. do <60 ml/min/1,73 m² p.c.

W zbiorczej analizie pacjentów ($n = 721$) z wyjściowym eGFR 45 ml/min/1,73 m² p.c. do < 60 ml/min/1,73 m² p.c., stosowanie kanagliflozyny skutkowało znaczącym klinicznie zmniejszeniem HbA_{1c} w porównaniu do placebo, i wyniosło -0,47% dla dawki 100 mg kanagliflozyny i -0,52% dawki 300 mg kanagliflozyny. U pacjentów z wyjściowym eGFR 45 ml/min/1,73 m² p.c. do < 60 ml/min/1,73 m² p.c., leczonych kanagliflozyną w dawkach 100 mg i 300 mg, stwierdzono średnie procentowe zmiany masy ciała w porównaniu do placebo, wynoszące odpowiednio -1,8% i -2,0%.

Większość pacjentów z wyjściowym eGFR 45 ml/min/1,73 m² p.c. do < 60 ml/min/1,73 m² p.c. stosowało insulinę i (lub) sulfonilomocznik (85% [614/721]). Spójnie ze spodziewanym nasileniem hipoglikemii przy dołączaniu produktu leczniczego niezwiązanego z hipoglikemią do leczenia insuliną i (lub) sulfonilomocznikiem, stwierdzano przypadki hipoglikemii, gdy dołączono kanagliflozynę do leczenia insuliną i (lub) sulfonilomocznikiem (patrz punkt 4.8).

Stężenie glukozy na czczo

W czterech badaniach z kontrolą placebo, leczenie kanagliflozyną w monoterapii lub terapii dodanej z jednym lub dwoma doustnymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię, skutkowało średnią zmianą FPG z punktu wyjścia w porównaniu z placebo, wynoszącą -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l dla kanagliflozyny w dawce 100 mg raz na dobę i -1,9 mmol/L do -2,4 mmol/l dla kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę. Te zmiany utrzymywały się przez cały okres leczenia i uzyskiwały prawie maksymalne wartości po pierwszym dniu leczenia.

Stężenie glukozy po posiłku

Kanagliflozyna w monoterapii lub terapii dodanej z jednym lub dwoma doustnymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię, zmniejszała stężenie glukozy po obciążeniu (PPG) mieszanym posiłkiem z wartości wyjściowych w porównaniu z placebo o -1,5 mmol/ do -2,7 mmol/l dla dawki 100 mg raz na dobę kanagliflozyny i -2,1 mmol/l do -3,5 mmol/l dla dawki 300 mg raz na dobę kanagliflozyny. Działanie to wynikało ze zmniejszenia stężenia glukozy przed posiłkiem i zmniejszenia hiperglikemii poposiłkowej.

Masa ciała

Kanagliflozyna w dawkach 100 mg i 300 mg raz na dobę w podwójnej lub potrójnej terapii dodanej, wywoływała znamienne statystycznie procentowe zmniejszenie wagi ciała po 26 tygodniach, w porównaniu do placebo. W dwóch badaniach z aktywną kontrolą, trwających 52 tygodnie, porównujących kanagliflozynę z glimepirydem i sitagliptyną, stwierdzono trwałe i znamienne statystycznie średnie zmniejszenie procentowe masy ciała dla kanagliflozyny w terapii dodanej z metforminą, wynoszące, odpowiednio, -4,2% i -4,7% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg raz na dobę, w porównaniu ze skojarzeniem glimepirydu i metforminy (1,0%) i -2,5% dla kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem, w porównaniu z sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (0,3%).

W podgrupie pacjentów ($n = 208$) z badania z aktywną kontrolą terapii dwulekowej z metforminą, u których wykonano densytometrię (ang. *dual energy X-ray densitometry*, DXA) i tomografię komputerową (TK) brzucha w celu oceny budowy ciała wykazano, że około dwie trzecie spadku masy ciała w wyniku leczenia kanagliflozyną, nastąpiła w wyniku utraty tłuszczu trzewnego i podskórnego w podobnych proporcjach. 211 pacjentów z badania klinicznego, przeprowadzonego u starszych pacjentów, uczestniczyło w analizie densytometrycznej składu ciała - DXA. Wykazała ona, że około 2/3 utraty masy ciała, związanej z leczeniem kanagliflozyną, była w wyniku utraty masy tłuszczowej,

w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono istotnych zmian gęstości kości w strefach beczkowej i korowej.

Ciśnienie krwi

W badaniach z kontrolą placebo, leczenie kanagliflozyną w dawkach 100 mg i 300 mg skutkowało średnim zmniejszeniem ciśnienia skurczowego krwi o odpowiednio -3,9 mmHg i -5,3 mmHg w porównaniu z placebo (-0,1 mmHg) i mniejszym wpływem na ciśnienie rozkurczowe krwi ze średnimi zmianami dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg wynoszącymi, odpowiednio, -2,1 mmHg i -2,5 mmHg w porównaniu z placebo (-0,3 mmHg). Nie było zauważalnego wpływu na częstość rytmu serca.

Pacjenci z wartością początkową HbA_{1c} > 10% do ≤ 12%

W analizie pacjentów z początkowym HbA_{1c} > 10 do ≤ 12%, stosujących kanagliflozynę w monoterapii, stwierdzono zmniejszenie w porównaniu do wartości początkowych HbA_{1c} (niedostosowanych do placebo) o, odpowiednio, -2,13% i -2,56% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg.

Wyniki badań sercowo-naczyniowych w programie CANVAS

Wpływ kanagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe u osób dorosłych z cukrzycą typu 2. z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) lub z ryzykiem CVD (co najmniej 2 czynniki ryzyka CVD), oceniano w programie CANVAS (zintegrowana analiza badań CANVAS i CANVAS-R). Były to wielośrodkowe, wielonarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania grup równoległych, z podobnymi kryteriami włączenia i wykluczenia i populacjami pacjentów. Program CANVAS porównywał ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (*ang. Major Adverse Cardiovascular Event, MACE*), na które składały się zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca niezakończony zgonem i udar niezakończony zgonem, pomiędzy terapią kanagliflozyną, a placebo, przy podstawowej standardowej opiece w cukrzycy i miażdżycowej chorobie sercowo-naczyniowej.

Osoby do badania CANVAS przydzielano losowo w proporcji 1:1:1 do grupy kanagliflozyny 100 mg, kanagliflozyny 300 mg, lub dopasowanego placebo. W badaniu CANVAS-R, osoby przydzielano losowo w proporcji 1:1 do grupy kanagliflozyny 100 mg lub dopasowanego placebo, i możliwe było zwiększenie dawki do 300 mg (w oparciu o tolerancję i potrzebę kontroli glikemii) po tygodniu 13. Można było dostosowywać towarzyszące terapie przeciwcukrzycowe i przeciwmiażdżycowe, zgodnie ze standardami leczenia tych chorób.

W sumie leczono 10134 pacjentów (4327 w badaniu CANVAS i 5807 w badaniu CANVAS-R; w sumie przydzielono losowo 4344 osoby do grup placebo i 5790 do grup kanagliflozyny) ze średnim czasem ekspozycji wynoszącym 149 tygodni (223 tygodnie w badaniu CANVAS i 94 tygodni w badaniu CANVAS-R). Parametry życiowe uzyskano od 99,6% osób z tych badań. Średni wiek wynosił 63 lata, a mężczyzn było 64%. Sześćdziesiąt sześć procent osób miało rozpoznanie choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, 56% miało chorobę wieńcową w wywiadzie, 19% chorobę naczyń mózgowych, a 21% chorobę naczyń obwodowych; 14% miało niewydolność serca w wywiadzie.

Średni wynik HbA_{1c} na początku badań wynosił 8,2%, a średni czas trwania cukrzycy wynosił 13,5 lat.

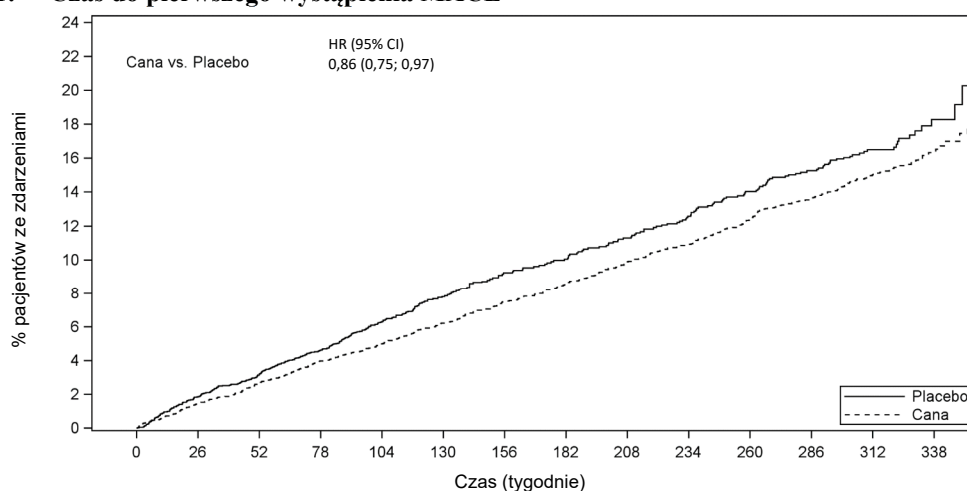
80% pacjentów miało na początku prawidłową czynność nerek lub łagodne zaburzenia czynności nerek, a umiarkowane zaburzenia czynności nerek miało 20% pacjentów (średnia wartość eGFR wynosiła 77 ml/min/1,73 m² p.c.). Na początku badań pacjentów leczono jednym lub większą ilością przeciwcukrzycowych produktów leczniczych, w tym metforminą (77%), insuliną (50%) i sulfonilomocznikiem (43%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w programie CANVAS był czas do pierwszego wystąpienia MACE. Drugorzędowymi punktami końcowymi w zakresie badania sekwencyjnej hipotezy warunkowej były śmiertelność z każdej przyczyny i śmiertelność sercowo-naczyniowa.

Pacjenci w zbiorczych grupach kanagliflozyny (zbiorcza analiza grup: kanagliflozyny 100 mg, kanagliflozyny 300 mg i kanagliflozyny z dawką zwiększoną ze 100 mg do 300 mg) mieli mniejszą częstość MACE w porównaniu z placebo: 2,69 *versus* 3,15 pacjentów na 100 pacjento-lat (iloraz ryzyka zbiorczej analizy: 0,86; 95% CI (0,75; 0,97)).

Krzywa Kaplana-Meiera dla pierwszego wystąpienia MACE, przedstawiona poniżej, pokazuje zmniejszenie częstości występowania MACE w grupie kanagliflozyny już w tygodniu 26, które utrzymywało się w przez cały pozostały okres badania (patrz wykres 1).

Wykres 1: Czas do pierwszego wystąpienia MACE

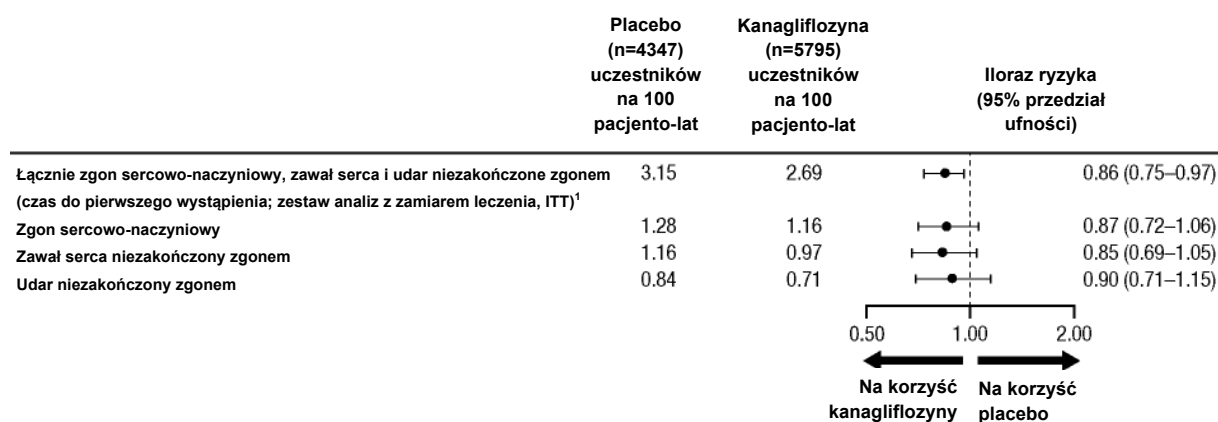


Osoby	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Placebo	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448
Kanagliflozyna														

Pacjentów z eGFR 30 do < 60 ml/min/1,73 m² p.c. było 2011. Wyniki dotyczące MACE w tej podgrupie były spójne z wynikami w całej populacji badania.

Każdy element MACE wpływał dodatkowo na wynik całkowity, co pokazano na wykresie 2. Wyniki dla dawek kanagliflozyny 100 mg i 300 mg były spójne z wynikami dla grup z połączonymi dawkami.

Wykres 2: Wynik leczenia w zakresie złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego i jego składowych



¹ wartość *p* dla lepszego wyniku (2-stronna) = 0,0158.

Śmiertelność z każdej przyczyny

W złożonej grupie kanagliflozyny, iloraz ryzyka (HR) dla śmiertelności z każdej przyczyny versus placebo wyniósł 0,87 (0,74; 1,01).

Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji

Kanagliflozyna zmniejszyła ryzyko niewydolności serca wymagającej hospitalizacji, w porównaniu z placebo (HR: 0,67; 95% CI (0,52; 0,87)).

Nerkowe punkty końcowe

W programie CANVAS iloraz ryzyka dla pierwszego przypisanego zdarzenia nefropatii (podwojenie stężenia kreatyniny, potrzeba zastosowania terapii nerko-zastępczej i zgon z przyczyny nerkowej) wyniósł 0,53 (95% CI: 0,33; 0,84) dla kanagliflozyny (0,15 zdarzeń na 10 pacjento-lat) w porównaniu do placebo (0,28 zdarzeń na 10 pacjento-lat). Ponadto, leczenie kanagliflozyną skutkowało progresją albuminurii o 25,8% w porównaniu do 29,2% dla placebo (HR: 0,73; 95% CI: 0,67; 0,79), u pacjentów z wyjściową normo- lub mikro-albuminurią.

Prowadzono także badania kanagliflozyny w dawce 100 mg z udziałem dorosłych z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek z szacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) od 30 do < 90 ml/min/1,73 m² i albuminurią (od > 33,9 do 565,6 mg/mmol kreatyniny). Brak jest dostępnych informacji dla tej populacji pacjentów dotyczących skojarzenia kanagliflozyny/metforminy w stałej dawce.

Metformina

W prospektywnym, randomizowanym badaniu UKPDS (ang. *UK Prospective Diabetes Study*) wykazano długoterminowe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą, leczonych metforminą po niepowodzeniu leczenia samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszelkich powikłań związanych z cukrzycą, w grupie metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z leczeniem samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjento-lat), $p = 0,0023$ oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p = 0,0034$
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu związanego z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p = 0,017$
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p = 0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p = 0,021$)
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p = 0,01$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vokanamet we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Vokanamet

Badania biorównoważności u zdrowych osób wykazały, że produkt leczniczy Vokanamet, tabletki złożone 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg i 150 mg/1000 mg, są biorównoważne

z odpowiednimi dawkami kanagliflozyny i metforminy w postaci oddzielnych tabletek.

Podawanie produktu leczniczego Vokanamet 150 mg/1000 mg z jedzeniem nie zmieniało całkowitej ekspozycji na kanagliflozynę. Nie zmieniała się także AUC metforminy; jednakże, średnie szczytowe stężenie metforminy w osoczu zmniejszyło się o 16%, gdy produkt był podawany z jedzeniem. Stwierdzono opóźnienie czasu osiągnięcia stężenia maksymalnego obu składników (2 godz. dla kanagliflozyny i 1 godz. dla metforminy), gdy produkt był podawany z jedzeniem. Nasilenie tych zmian nie ma jednak znaczenia klinicznego. Ponieważ przyjmowanie metforminy z jedzeniem jest korzystne ze względu na zmniejszenie częstości żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych, zaleca się, by przyjmować produkt leczniczy Vokanamet razem z pokarmem w celu zmniejszenia nietolerancji żołądkowo-jelitowych, związanych z metforminą.

Kanagliflozyna

Farmakokinetyka kanagliflozyny jest zasadniczo podobna u zdrowych osób i pacjentów z cukrzycą typu 2. Po pojedynczej doustnej dawce 100 mg i 300 mg zdrowym osobom, kanagliflozyna była szybko wchłaniana, osiągając szczytowe stężenie w osoczu (mediana T_{max}) w 1 do 2 godzin po podaniu. Osoczowe C_{max} i AUC kanagliflozyny zwiększało się proporcjonalnie do dawki od 50 mg do 300 mg. Pozorny okres półtrwania ($t_{1/2}$) (wyrażony jako średnia \pm odchylenie standardowe) wynosił, odpowiednio, $10,6 \pm 2,13$ godzin i $13,1 \pm 3,28$ godzin dla dawek 100 mg i 300 mg. Stan stacjonarny był osiągnięty po 4 do 5 dni dawkowania raz na dobę kanagliflozyny 100 mg do 300 mg. Kanagliflozyna nie wykazuje zależności od czasu farmakokinetyki i kumuluje się w osoczu w maksymalnie 36% po dawkach wielokrotnych 100 mg i 300 mg.

Wchłanianie

Średnia całkowita biodostępność po podaniu doustnym kanagliflozyny wynosi około 65%. Jednoczesne podanie kanagliflozyny z wysokotłuszczowym posiłkiem nie wpływało na farmakokinetykę kanagliflozyny; dlatego kanagliflozyna może być przyjmowana razem z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji kanagliflozyny (V_d) w stanie stacjonarnym po pojedynczej dawce dożyłnej, podanej zdrowym osobnikom, wynosi 83,5 l, co wskazuje na znaczną dystrybucję tkankową. Kanagliflozyna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (99%), głównie z albuminami. Wiązanie z białkami nie zależy od stężenia kanagliflozyny w osoczu. Wiązanie z białkami osocza nie jest istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm

O-glukuronidacja jest głównym szlakiem metabolicznym eliminacji kanagliflozyny, która jest głównie sprzężana z kwasem glukuronowym przy udziale UGT1A9 i UGT2B4, do dwóch nieczynnych O-glukuronowych metabolitów. Metabolizm kanagliflozyny u ludzi przy udziale CYP3A4 (oksydacja) jest minimalny (około 7%).

W badaniach *in vitro* kanagliflozyna w stężeniach ponadterapeutycznych, nie hamowała cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ani nie indukowała CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. Nie stwierdzono w warunkach *in vivo* istotnego klinicznie wpływu na CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki kanagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem ^{14}C zdrowym osobom, odzyskano, odpowiednio, 41,5%, 7,0% i 3,2% podanej dawki w kale jako kanagliflozyna, hydroksylowany metabolit i O-glukuronowy metabolit. Krążenie jelitowo-wątrobowe kanagliflozyny jest nieistotne.

Okolo 33% podanej dawki radioaktywnej zostało wydalone z moczem, głównie jako metabolity *O*-glukuronowe (30,5%). Mniej niż 1% dawki zostało wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy dawek 100 mg i 300 mg kanagliflozyny mieścił się w zakresie od 1,30 do 1,55 ml/min.

Kanagliflozyna jest substancją z małym klirensiem, a średni klirens układowy po podaniu dożylnym wynosi u zdrowych osób okolo 192 ml/min.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W otwartym badaniu z pojedynczą dawką oceniano właściwości farmakokinetyki kanagliflozyny 200 mg u osób z różnym nasileniem zaburzeń czynności nerek (klasyfikowanych wg CrCl w oparciu o równanie Cockcroft-Gault'a) w porównaniu do zdrowych osób. Badanie objęło 8 osób z prawidłową czynnością nerek (CrCl \geq 80 ml/min), 8 osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 50 do $<$ 80 ml/min), 8 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 30 do $<$ 50 ml/min) i 8 osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl $<$ 30 ml/min) oraz 8 osób hemodializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage kidney disease, ESKD).

C_{max} kanagliflozyny zwiększało się umiarkowanie o 13%, 29% i 29% u osób, odpowiednio, z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, lecz nie u osób hemodializowanych. W porównaniu do zdrowych osób, AUC kanagliflozyny w osoczu zwiększało się o okolo 17%, 63% i 50% u osób, odpowiednio, z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, lecz było podobne u osób z ESKD i zdrowych osób.

Hemodializa usuwała kanagliflozynę w nieznacznym stopniu.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 300 mg kanagliflozyny, średnie geometryczne wskaźniki C_{max} i AUC_{∞} kanagliflozyny w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby, wynosiły, odpowiednio, 107% i 110%, u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) oraz 96% i 111% u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh).

Nie uważa się by te zmiany miały znaczenie kliniczne.

Pacjenci w podeszłym wieku (\geq 65 lat)

Wiek nie miał istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę kanagliflozyny, co stwierdzono na podstawie farmakokinetycznej analizy populacji (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

W badaniu fazy 1 oceniono właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne kanagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku \geq 10 do $<$ 18 lat z cukrzycą typu 2. Parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były zbieżne ze stwierdzanymi u dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Farmakogenetyka

Oba enzymy UGT1A9 i UGT2B4 podlegają polimorfizmowi genetycznemu. W zbiorczej analizie danych klinicznych, u nosicieli alleli UGT1A9*1/*3 i UGT2B4*2/*2 stwierdzono zwiększenie AUC kanagliflozyny, odpowiednio, o 26% i 18%. Nie przypuszcza się by to zwiększenie ekspozycji kanagliflozyny miało znaczenie kliniczne. Wpływ bycia homozygotą (UGT1A9*3/*3, częstość $<$ 0,1%) jest prawdopodobnie bardziej zaznaczony, lecz nie był on badany.

Płeć, rasa/tożsamość etniczna czy indeks masy ciała nie miały istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę kanagliflozyny, co stwierdzono na podstawie farmakokinetycznej analizy populacji.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy, C_{max} osiągane jest po upływie około 2,5 h (T_{max}). Bezwzględna biodostępność chlorowodoru metforminy z tabletki 500 mg lub 850 mg wynosi około 50-60% u osób zdrowych. Po podaniu dawki doustnej, zawartość niewchłoniętej frakcji w kale wynosiła 20-30%.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy jest wysycalna i niepełna. Uznaje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa.

Po podaniu zazwyczaj stosowanych dawek i schematów dawkowania metforminy, stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 24-48 h i zazwyczaj wynoszą mniej niż 1 $\mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych, C_{max} nie przekraczało 5 $\mu\text{g/ml}$, nawet po podaniu maksymalnych dawek.

Spożycie pokarmu nieznacznie opóźnia i zmniejsza wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg, maksymalne stężenie w osoczu było o 40% mniejsze, AUC zmniejszało się o 25%, a czas uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu był wydłużony o 35 minut. Znaczenie kliniczne zmniejszenia tych wartości nie jest znane.

Dystrybucja

Metformina w znikomym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Szczytowe stężenie we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje w podobnym czasie. Czerwone krwinki są najprawdopodobniej drugim kompartmentem dystrybucji. Średnie wartości V_d wahały się od 63 do 276 litrów.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie zidentyfikowano żadnych metabolitów metforminy.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy przekracza 400 ml/min, co wskazuje na wydalanie chlorowodoru metforminy drogą przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym, okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 h.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, a zatem okres półtrwania w fazie eliminacji ulega wydłużeniu, powodując zwiększenie stężenia metforminy w osoczu.

Dzieci i młodzież

Badanie pojedynczej dawki: po podaniu dzieciom pojedynczych dawek 500 mg chlorowodoru metforminy wykazano podobny profil farmakokinetyczny do stwierdzonego u zdrowych dorosłych.

Dawki wielokrotne: dostępne są dane tylko z jednego badania. Po podawaniu dzieciom powtarzalnych dawek 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, maksymalne C_{max} i AUC_{0-t} zmniejszyły się, odpowiednio, o 33% i 40% w porównaniu do dorosłych diabetyków, którzy otrzymywali dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Nie ma to znaczenia klinicznego, gdy dawkowanie jest indywidualnie dostosowywane pod kontrolą glikemii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kanagliflozyna

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Kanagliflozyna nie wykazywała wpływu na płodność i wczesny rozwój płodowy u szczurów, gdy narażenie było do 19 razy większe od narażenia u ludzi, po podaniu maksymalnej zalecanej dawki (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD).

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów stwierdzono opóźnienia kostnienia kości śródstopia przy ekspozycjach układowych przekraczających 73 razy i 19 razy ekspozycje kliniczne po podaniu dawek 100 mg i 300 mg. Nie wiadomo czy opóźnienie kostnienia można przypisać wpływowi kanagliflozyny na homeostazę wapnia stwierdzanego u dorosłych szczurów.

W badaniu rozwoju przed i poporodowego, kanagliflozyna podawana samicom szczurów od 6. dnia ciąży do 20. dnia laktacji powodowała zmniejszenie masy ciała potomstwa obu płci, w dawkach toksycznych dla matki >30 mg/kg/dobę (ekspozycje $\geq 5,9$ razy przekraczające ekspozycję na kanagliflozynę u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi [MRHD]). Toksyczne działanie na matkę było ograniczone do zmniejszenia przyrostu masy ciała.

Badanie u młodych szczurów, którym podawano kanagliflozynę od dnia 1 do 90 po porodzie, nie wykazało zwiększonej wrażliwości w porównaniu do działań stwierdzanych u dorosłych szczurów. Jednakże stwierdzono poszerzenie miedniczek nerkowych dla dawek niepowodujących uszkodzeń (ang. *No Observable Effect Level*, NOEL), które skutkowały ekspozycjami stanowiącymi 2,4- i 0,6-krotność ekspozycji klinicznych podczas stosowania dawek, odpowiednio, 100 mg i 300 mg. Nie było ono całkowicie odwracalne w ciągu około 1 miesięcznego okresu. Odkryte zmiany w nerkach, utrzymujące się u młodych szczurów, można najprawdopodobniej przypisać niewystarczającej zdolności wydalania, zwiększonych przez kanagliflozynę, objętości moczu przez rozwijającą się nerkę, jako że dojrzewanie czynności nerek u szczurów trwa do 6 tygodni życia.

Kanagliflozyna nie zwiększała częstości guzów u samców i samic myszy w 2-letnim badaniu w dawkach 10, 30 i 100 mg/kg. Największa dawka 100 mg/kg stanowiła 14-krotność dawki klinicznej 300 mg, co stwierdzono na podstawie ekspozycji AUC. Kanagliflozyna zwiększała częstość guzów jąder z komórek Leydig'a u samców szczurów we wszystkich badanych dawkach (10, 30 i 100 mg/kg); najmniejsza dawka 10 mg/kg stanowi około 1,5 dawki klinicznej 300 mg, co stwierdzono na podstawie ekspozycji AUC. Większe dawki kanagliflozyny (100 mg/kg) samców i samic szczurów zwiększały częstość guzów chromochłonnych i guzów z kanalików nerkowych. Na podstawie ekspozycji AUC stwierdzono, że dawka NOEL, wynosząca 30 mg/kg/dobę dla guzów chromochłonnych i guzów z kanalików nerkowych, przekracza o około 4,5 razy ekspozycję dobowej dawki klinicznej 300 mg. Na podstawie nieklinicznych i klinicznych badań mechanistycznych guzy jąder z komórek Leydig'a, guzy z kanalików nerkowych i guzy chromochłonne uważa się za specyficzne dla szczurów. Indukowane przez kanagliflozynę guzy z kanalików nerkowych i guzy chromochłonne u szczurów są prawdopodobnie spowodowane zaburzeniami wchłaniania węglowodanów, jako skutek hamowania przez kanagliflozynę jelitowego SGLT1; mechanistyczne badania kliniczne nie wykazały zaburzeń wchłaniania węglowodanów u ludzi przez kanagliflozynę w dawkach do 2-krotnie przekraczających zalecaną dawkę kliniczną. Guzy z komórek Leydig'a są związane ze zwiększeniem stężeń hormonu luteinizującego (LH), który jest znanym mechanizmem tworzenia się guzów z komórek Leydig'a u szczurów. W 12-tygodniowym badaniu klinicznym u mężczyzn otrzymujących kanagliflozynę nie dochodziło do zwiększenia stężenia niestymulowanego LH.

Metformina

Badania przedkliniczne, oparte na konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących

bezpieczeństwa stosowania, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, kancerogenności i toksycznego wpływu na rozród, nie wykazały niebezpieczeństwa stosowania u ludzi.

Ocena ryzyka dla środowiska: nie oczekuje się wpływu na środowisko, wynikającego z zastosowania klinicznego obu substancji czynnych produktu leczniczego Vokanamet: kanagliflozyny lub metforminy.

Kanagliflozyna/Metformina

W badaniu oceniającym rozwój zarodka i płodu u szczurów, metformina podawana w monoterapii (300 mg/kg/dobę) powodowała brak/niepełne kostnienie, podczas gdy kanagliflozyna w monoterapii (60 mg/kg/dobę) nie miała żadnego wpływu. Kiedy kanagliflozyna/metformina były podawane w dawkach 60/300 mg/kg/dobę (ekspozycje przekraczające odpowiednio 11 i 13 razy ekspozycje kliniczne na kanagliflozynę i metforminę w dawkach 300/2000 mg), działania były bardziej zauważalne niż przy podawaniu samej metforminy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane

Makrogol (3350)
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

Makrogol (3350)
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane

Makrogol (3350)
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane

Makrogol (3350)
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE zapieczętowana i zabezpieczona przed otwarciem przez dzieci, z pochłaniaczem wilgoci.

Butelki zawierające 20 i 60 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań:

1 x 20 powlekanych tabletek.

1 x 60 powlekanych tabletek.

Opakowanie zbiorcze 180 (3 x 60) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane

EU/1/14/918/001 (20 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/002 (60 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/003 (180 tabletek powlekanych)

Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

EU/1/14/918/004 (20 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/005 (60 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/006 (180 tabletek powlekanych)

Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane

EU/1/14/918/007 (20 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/008 (60 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/009 (180 tabletek powlekanych)

Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane

EU/1/14/918/010 (20 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/011 (60 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/012 (180 tabletek powlekanych)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 kwietnia 2014 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 18 grudnia 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane
kanagliflozyna/ chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletką zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletką zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletką zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletką powlekana
20 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tabletek powlekanych)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tabletek powlekanych)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tabletek powlekanych)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tabletek powlekanych)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

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

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane
kanagliflozyna/ chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletką zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletką zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletką zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletką powlekana
20 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tabletek powlekanych)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tabletek powlekanych)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tabletek powlekanych)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tabletek powlekanych)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 3 OPAKOWANIA (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane
kanagliflozyna/ chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
Opakowanie zbiorcze: 180 (3 opakowania po 60) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tabletek powlekanych)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tabletek powlekanych)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tabletek powlekanych)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

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

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO DLA 1 SKŁADNIKA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane
kanagliflozyna/ chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletkę powlekana.
60 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tabletek)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tabletek)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tabletek)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tabletek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

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

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI DLA SKŁADNIKA OPAKOWANIE ZBIORCZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane
kanagliflozyna/ chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

60 tabletek powlekanych

Składnik opakowania zbiorczego składającego się z 3 butelek, nie może być sprzedawany osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tabletek powlekanych)

EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane

kanagliflozyna/ chlorowodorek metforminy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vokanamet i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vokanamet
3. Jak przyjmować lek Vokanamet
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vokanamet
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vokanamet i w jakim celu się go stosuje

Lek Vokanamet zawiera dwie różne substancje czynne kanagliflozynę i metforminę. Są to dwa leki działające jednocześnie w różny sposób, by zmniejszyć stężenie glukozy (cukru) we krwi i pomaga zapobiegać chorobie serca u dorosłych z cukrzycą typu 2.

W celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi lek ten może być stosowany sam lub z innymi lekami, które pacjent może stosować w leczeniu cukrzycy typu 2, takimi jak insulina, inhibitor DPP-4 (np. sitagliptyna, saksagliptyna lub linagliptyna), sulfonilomocznik (np. glimepiryd lub glipizyd) lub pioglitazon. Pacjent z cukrzycą typu 2 może już być leczony kilkoma z tych leków lub jednym z nich. Lek Vokanamet stosuje się, gdy kontrola stężenia cukru za pomocą samej metforminy lub z innymi lekami przeciwcukrzycowymi jest niewystarczająca. Jeśli pacjent już stosuje oddzielnie kanagliflozynę i metforminę, lek Vokanamet może zastąpić obie te tabletki.

Istotne jest kontynuowanie diety i wysiłku fizycznego zaleconych przez lekarza lub pielęgniarkę.

Co to jest cukrzyca typu 2?

Cukrzyca typu 2 to stan w organizmie, kiedy trzustka nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny lub organizm nie reaguje na wytworzoną insulinę, przez co znacznie zwiększa się stężenie cukru (glukozy) we krwi. To może prowadzić do poważnych zaburzeń zdrowia, takich jak choroby serca, nerek, ślepoty i amputacja.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vokanamet

Kiedy nie przyjmować leku Vokanamet

- jeśli pacjent ma uczulenie na kanagliflozynę, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby

- jeśli pacjent ma znacznie zmniejszoną czynność nerek
- Jeśli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca, na przykład ciężka hiperglikemia (duże stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka, nagłe zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz „Ryzyko kwasicy mleczanowej” poniżej) lub kwasica ketonowa. Kwasica ketonowa to choroba, w przypadku której substancje nazywane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Do objawów należą: ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust
- jeśli pacjent ma ciężkie zakażenie
- jeśli pacjent jest silnie odwodniony (utracił dużo wody z organizmu), np. z powodu długotrwałej lub ostrej biegunki, lub silnych wymiotów
- jeśli pacjent ma śpiączkę cukrzycową
- jeśli pacjent w ostatnim czasie miał zawał serca bądź ciężkie zaburzenia krążenia krwi, takie jak wstrząs lub problemy z oddychaniem
- jeśli pacjent spożywa nadmierne ilości alkoholu (zarówno codziennie jak i od czasu do czasu)
- jeśli pacjent ma lub miał ostatnio niewydolność serca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ryzyko kwasicy mleczanowej

Lek Vokanamet może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkiego zakażenia, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w których jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (np. ostre ciężkie choroby serca).

Jeśli którakolwiek z powyższych okoliczności odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać czasowo stosowania leku Vokanamet, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem (znaczną utratą wody z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać stosowania leku Vokanamet i natychmiast porozmawiać z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej, bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- wymioty
- ból brzucha
- skurcze mięśni
- ogólnie złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem
- trudności z oddychaniem
- zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym jest konieczne natychmiastowe leczenie w szpitalu.

Przed rozpoczęciem oraz podczas stosowania leku Vokanamet należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- co pacjent może zrobić, by zapobiec odwodnieniu (objawy odwodnienia - patrz punkt 4)
- jeśli pacjent ma cukrzycę typu 1, ponieważ lek Vokanamet nie powinien być stosowany w tym stanie
- jeśli u pacjenta wystąpi szybka utrata masy ciała, nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu, należy niezwłocznie porozmawiać z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala. Objawy te

mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej” – rzadkim lecz ciężkim, czasami zagrażającym życiu, powikłaniu cukrzycy, wynikającym ze zwiększonego stężenia „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach. Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego postu, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby

- jeśli pacjent miał kiedykolwiek ciężką chorobę serca lub przeszedł udar mózgu
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie tętnicze (leki przeciwnadciśnieniowe) lub miał kiedykolwiek niskie ciśnienie tętnicze (hipotensja). Więcej informacji podano poniżej w akapicie „Lek Vokanamet a inne leki”
- jeśli pacjent miał amputację w obrębie kończyny dolnej
- Ważne jest, żeby pacjent regularnie sprawdzał stopy i przestrzegał zaleceń personelu medycznego dotyczących pielęgnacji stóp i właściwego nawodnienia. Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek rany lub przebarwienia lub odczuwa tkliwość lub ból stóp. Niektóre badania wskazują, że przyjmowanie kanagliflozyny może wpływać na ryzyko amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie amputacji palców i śródstopia)
- Należy niezwłocznie porozmawiać z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi kombinacja objawów takich jak ból, tkliwość, rumień lub obrzęk w okolicy narządów płciowych lub odbytu, z gorączką lub ogólnie złym samopoczuciem. Objawy te mogą być oznaką rzadkiego, lecz ciężkiego lub zagrażającego życiu zakażenia, zwanego martwiczym zapaleniem powięzi krocza lub zgorzelą Fourniera, która niszczy tkankę podskórną. Zgorzel Fourniera musi być natychmiast leczona
- jeśli pacjent ma objawy drożdżakowego zakażenia narządów płciowych, takie jak podrażnienie, świąd, nieprawidłowa wydzielina lub zapach.
- jeśli pacjent ma ostre zapalenie nerek lub zakażenie dróg moczowych połączone z gorączką. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Vokanamet do czasu powrotu do zdrowia.

Kontrola czynności nerek

Podczas leczenia lekiem Vokanamet lekarz będzie kontrolował czynność nerek pacjenta przynajmniej raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) ma pogarszającą się czynność nerek.

Zabiegi operacyjne

Jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, nie może stosować leku Vokanamet podczas zabiegu i przez pewien czas po nim. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Vokanamet.

Lekarz prowadzący zdecyduje, czy w czasie przerwania stosowania leku Vokanamet będzie konieczne przyjmowanie innego leku kontrolującego glikemię. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza.

Glukoza w moczu

Ze względu na mechanizm działania kanagliflozyny, badania laboratoryjne mogą wykazać obecność cukru (glukozy) w moczu.

Dzieci i młodzież

Lek Vokanamet nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż dane nie są dostępne w tej grupie pacjentów.

Lek Vokanamet a inne leki

Jeśli pacjent będzie miał wstrzyknięty do krwiobiegu środek kontrastowy zawierający jod, na przykład w celu badania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej, musi przerwać przyjmowanie leku Vokanamet przed lub najpóźniej w momencie takiego wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Vokanamet.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek ten może wpływać na

działanie innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie tego leku. Pacjent może wymagać częstszych kontroli stężenia glukozy we krwi i ocen czynności nerek lub też modyfikacji dawki leku Vokanamet przez lekarza. Szczególnie ważne jest poinformowanie o następujących lekach:

- insulina lub sulfonilomocznik (np. glimepiryd lub glipizyd) dla pacjentów chorych na cukrzycę – lekarz może zalecić zmniejszenie dawek innych leków, aby zapobiec wystąpieniu zbyt małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii)
- leki zwiększające wytwarzanie moczu (moczopędne)
- ziele dziurawca zwyczajnego (lek ziołowy stosowany w depresji)
- karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital (leki przeciwdrgawkowe)
- lit (lek stosowany w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych)
- efawirenz lub rytonawir (leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV)
- ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy)
- cholestyramina (lek zmniejszający ilość cholesterolu we krwi). Patrz punkt 3, „Stosowanie leku”
- digoksyna lub digitoksyna (leki nasercowe). Może być konieczne sprawdzanie stężeń tych leków we krwi, jeśli jednocześnie jest przyjmowany lek Vokanamet
- dabigatran (lek zmniejszający gęstość krwi i ryzyko powstawania skrzepów)
- leki zawierające alkohol. Patrz akapit „Stosowanie leku Vokanamet z alkoholem”
- cymetydyna (lek stosowany w dolegliwościach żołądkowych)
- kortykosteroidy (leki stosowane w leczeniu różnych stanów, takich jak ciężki stan zapalny skóry lub astma) podawane doustnie, dożylnie lub wziewnie
- beta-2 agoniści (takie jak salbutamol lub terbutalina) stosowane w leczeniu astmy
- leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb)
- pewne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II).

Stosowanie leku Vokanamet z alkoholem

Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku Vokanamet, bowiem może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz akapit „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem lub kontynuacją stosowania tego leku.

Nie należy stosować kanagliflozyny, będącego jednym ze składników leku Vokanamet, podczas ciąży. Pacjentka tak szybko jak tylko dowie się, że jest w ciąży, powinna porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu kontrolowania stężenia cukru we krwi bez leku Vokanamet.

Nie należy stosować leku Vokanamet, jeśli pacjentka karmi piersią. Pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem, czy przerwać przyjmowanie tego leku lub czy przestać karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Vokanamet nie ma wpływu lub wpływ ten jest nieznaczny na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie narzędzi lub maszyn. Jednakże stwierdzano zawroty głowy i zamroczenie, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie narzędzi lub maszyn.

Stosowanie leku Vokanamet wraz z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, takimi jak sulfonilomocznik (np. glimepiryd lub glipizyd) lub insulina, może spowodować nadmierne zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia), objawiające się zaburzeniami widzenia, mrowieniem ust, drżeniem, nadmierną potliwością, błądzością, zmianą nastroju lub uczuciem lęku lub splątaniem. To może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie narzędzi lub maszyn. Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią

jakiegokolwiek objawy małego stężenia cukru we krwi.

Lek Vokanamet zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce i uznaje się, że jest „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Vokanamet

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku zażywać

- Dawka leku Vokanamet to jedna tabletkka dwa razy na dobę.
- Dawka leku Vokanamet, którą pacjent będzie przyjmował, zależy od stanu pacjenta i ilości kanagliflozyny i metforminy potrzebnej do kontrolowania stężenia cukru we krwi.
- Lekarz zaleci dawkę odpowiednią dla pacjenta.

Stosowanie leku

- Należy połknąć całą tabletkę popijając wodą.
- Najlepiej zażywać podczas posiłku. To zmniejszy możliwość wystąpienia dolegliwości żołądkowych.
- Tabletki powinno się przyjmować każdego dnia o tej samej porze. Ułatwi to pamiętanie o zażyciu leku.
- Jeśli lekarz zalecił stosowanie tego leku jednocześnie z jakimkolwiek lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu, takim jak cholestyramina, należy przyjmować ten lek co najmniej 1 godzinę przed lub 4 do 6 godzin po zażyciu leku zmniejszającego stężenie cholesterolu.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Vokanamet wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi. Należy pamiętać, aby stosować te leki zgodnie z zaleceniami lekarza. Pomoże to uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

Jeśli pacjent ma zaburzoną czynność nerek, lekarz może przepisać mniejszą dawkę.

Dieta i ćwiczenia

W celu kontrolowania cukrzycy, pacjent nadal musi przestrzegać zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki dotyczących diety i ćwiczeń fizycznych. W szczególności, jeśli pacjent stosuje dietę cukrzycową z kontrolą masy ciała, musi ją kontynuować podczas stosowania tego leku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vokanamet

Ponieważ lek Vokanamet zawiera metforminę, w przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku, u pacjenta może wystąpić kwasica mleczanowa. W tej sytuacji może być konieczne natychmiastowe leczenie szpitalne, gdyż kwasica mleczanowa może prowadzić do śpiączki. Objawy kwasicy mleczanowej obejmują: wymioty, ból brzucha, skurcze mięśniowe, ogólne złe samopoczucie, z ciężkim znużeniem lub trudnościami z oddychaniem. Dalszymi objawami są zmniejszenie temperatury ciała i rytmu serca. Należy natychmiast przerwać stosowanie tego leku i niezwłocznie porozmawiać z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala. (patrz punkt 2). Należy wziąć opakowanie leku ze sobą.

Pominięcie przyjęcia leku Vokanamet

- Jeśli pacjent zapomni zażyć tabletkę należy przyjąć lek, jak tylko pacjent sobie o tym przypomni. Jednakże, jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało niewiele czasu, należy pominąć zapomnianą dawkę.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Vokanamet

Stężenie cukru we krwi może się zwiększyć po odstawieniu leku.

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez porozumienia z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Vokanamet i niezwłocznie porozmawiać z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych ciężkich objawów niepożądanych:

Ciężka reakcja alergiczna (rzadko, może wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)

Objawy ciężkiej reakcji alergicznej mogą obejmować:

- obrzęk twarzy, ust, jamy ustnej, języka lub gardła, co może prowadzić do zaburzeń oddychania i przełykania.

Kwasica mleczanowa (bardzo rzadko, może wystąpić u 1 na 10000 pacjentów)

Lek Vokanamet może bardzo rzadko powodować wystąpienie bardzo ciężkiego działania niepożądanego określanego jako kwasica mleczanowa (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Jeżeli wystąpi ona u pacjenta, należy **przerwać przyjmowanie leku Vokanamet i natychmiast porozmawiać z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala**, gdyż kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki.

Cukrzycowa kwasica ketonowa (rzadko, może wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)

Objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz także punkt 2):

- zwiększone stężenie „ciał ketonowych” w moczu lub we krwi
- szybka utrata masy ciała
- nudności lub wymioty
- ból brzucha
- silne pragnienie
- szybkie i głębokie oddechy
- splątanie
- niezwykła senność lub zmęczenie
- słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu.

Może ona wystąpić niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Lekarz może zdecydować o wstrzymaniu lub zaprzestaniu stosowania leku Vokanamet.

Odwodnienie (niezbyt często, może wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)

- Utrata zbyt dużej ilości płynów z organizmu (odwodnienie). Zdarza się to częściej u osób w podeszłym wieku (≥ 75 lat), osób z zaburzeniami czynności nerek i przyjmujących diuretyki (leki odwadniające).

Możliwe objawy odwodnienia są następujące:

- uczucie zamroczenia lub zawroty głowy
- omdlenia lub zawroty głowy podczas wstawania
- suchość lub lepkość w ustach, uczucie nadmiernego pragnienia
- uczucie nadmiernego osłabienia lub zmęczenia
- wydalanie małej ilości moczu lub niewydalanie moczu
- przyspieszony rytm serca.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu jakiegokolwiek z poniższych objawów

niepożądanych:**Hipoglikemia (bardzo często, może wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)**

- Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia) – podczas stosowania tego leku z insuliną lub sulfonilomocznikiem (np. glimepiryd lub glipizyd).
Możliwe objawy małego stężenia cukru we krwi:
 - zaburzenia widzenia
 - mrowienie ust
 - drżenie, pocenie się, bladość skóry
 - zmiany nastroju, uczucie niepokoju lub splątania.

Lekarz poinformuje jak należy leczyć zbyt małe stężenie cukru we krwi i jak postępować, jeśli wystąpi którekolwiek z powyższych działań niepożądanych.

Zakażenia dróg moczowych (często, może wystąpić u 1 na 10 pacjentów)

- Objawy ciężkiego zakażenia dróg moczowych to np.:
 - gorączka i/lub dreszcze
 - uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
 - ból pleców lub okolicy nadbiodrowej.

Pomimo iż jest to niezbyt częsty objaw, w przypadku zauważenia krwi w moczu należy natychmiast powiadomić lekarza.

Inne działania niepożądane podczas przyjmowania samej kanagliflozyny:**Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)**

- zakażenie drożdżakowe pochwy.

Często (może wystąpić u 1 na 10 pacjentów)

- wysypka lub zaczerwienienie penisa lub napletka (zakażenie drożdżakowe)
- zmiany w oddawaniu moczu (w tym nadmierne wydalanie moczu lub potrzeba częstszego oddawania moczu, nagła potrzeba oddania moczu, potrzeba oddawania moczu w nocy)
- zaparcie
- pragnienie
- nudności
- zmiany stężeń cholesterolu, zwiększenie liczby czerwonych krwinek (hematokrytu) w badaniach krwi.

Niezbyt często (może wystąpić u 1 na 100 pacjentów)

- wysypka lub zaczerwienienie skóry ze świądem i grudkami, sączeniem się płynu lub pęcherzykami
- pokrzywka
- zmiany w badaniach krwi związane z czynnością nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny lub mocznika) lub zwiększenie stężenia potasu
- zmiany w badaniach krwi wykazujące zwiększone stężenie fosforanów we krwi
- złamania kości
- niewydolność nerek (głównie jako następstwo utraty zbyt dużej ilości płynów z organizmu)
- amputacje w obrębie dolnej kończyny (szczególnie palców stopy), szczególnie u pacjentów z dużym ryzykiem choroby serca
- stulejka – trudność zdjęcia napletka z żołądzi prącia
- reakcje skórne po ekspozycji na światło słoneczne.

Nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)

- martwicze zapalenie powięzi krocza lub zgorzel Fourniera, ciężkie zakażenie tkanek miękkich w okolicy narządów płciowych i odbytu.

Dziania niepożądane stwierdzone podczas przyjmowania samej metforminy, nieopisane dla kanagliflozyny:

- bardzo częste: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, utrata apetytu
- częste: metaliczny smak w ustach (zaburzenia smaku), zmniejszenie poziomu witaminy B₁₂ (może wystąpić niedokrwistość – mała liczba czerwonych krwinek)
- bardzo rzadkie: nieprawidłowości testów czynności wątroby, zapalenie wątroby i świąd.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vokanamet

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce lub pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie stosować leku Vokanamet, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub ma ślady otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vokanamet

- Substancjami czynnymi leku są kanagliflozyna i chlorowodorek metforminy.
 - Każda tabletki 50 mg/850 mg zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
 - Każda tabletki 50 mg/1000 mg zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.
 - Każda tabletki 150 mg/850 mg zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
 - Każda tabletki 150 mg/1000 mg zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, kroskarmeloza sodowa i magnezu stearynian.
 - Otoczka tabletki:
 - tabletki 50 mg/850 mg: makrogol 3350, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172) i żelaza tlenek czarny (E172).
 - tabletki 50 mg/1000 mg: makrogol 3350, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172).
 - tabletki 150 mg/850 mg: makrogol 350, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek żółty (E172).
 - tabletki 150 mg/1000 mg: makrogol 3350, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172) i żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Vokanamet i co zawiera opakowanie

- Vokanamet 50 mg/850 mg powlekane tabletki w kształcie kapsułki, koloru różowego, o długości 20 mm, z napisem “CM” po jednej stronie i “358” po drugiej.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg powlekane tabletki w kształcie kapsułki, koloru beżowego, o długości 21 mm, z napisem “CM” po jednej stronie i “551” po drugiej.
- Vokanamet 150 mg/850 mg powlekane tabletki w kształcie kapsułki, koloru jasnożółtego, o długości 21 mm, z napisem “CM” po jednej stronie i “418” po drugiej.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg powlekane tabletki w kształcie kapsułki, koloru fioletowego, o długości 22 mm, z napisem “CM” po jednej stronie i “611” po drugiej.

Lek Vokanamet jest dostępny w butelkach z HDPE z zabezpieczeniem przed dostępem przez dzieci. Opakowania kartonowe zawierają 20 i 60 tabletek oraz opakowanie zbiorcze zawierające 180 tabletek (3 butelki, zawierające po 60 tabletek każda).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6333

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955-955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc YYYY}.

Inne źródła informacji:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.