

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Tableta je roza, ovalna, dolga 20 mm, filmsko obložena z vtisnjeno oznako "CM" na eni in "358" na drugi strani.

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

Tableta je bež, ovalna, dolga 21 mm, filmsko obložena z vtisnjeno oznako "CM" na eni in "551" na drugi strani.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Tableta je svetlo rumena, ovalna, dolga 21 mm, filmsko obložena z vtisnjeno oznako "CM" na eni in "418" na drugi strani.

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

Tableta je vijolična, ovalna, dolga 22 mm, filmsko obložena z vtisnjeno oznako "CM" na eni in "611" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vokanamet je indicirano pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatno zdravljenje ob ustrezni dieti in telesni dejavnosti:

- pri bolnikih, pri katerih glikemija s samostojno uporabo metformina v največjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo, ni dovolj urejena,
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni pri bolnikih, pri katerih glikemija z uporabo metformina skupaj s temi zdravili ni dovolj urejena,
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s kombinacijo kanagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

Za rezultate študij glede na kombinacije zdravil, učinke na urejenost glikemije in kardiovaskularne dogodke ter preiskovane populacije glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (z ocenjeno glomerulno filtracijo [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m²)

Odmerek zdravila Vokanamet je treba prilagoditi trenutnemu bolnikovemu režimu za zniževanje koncentracije glukoze v krvi, učinkovitosti in prenašanju zdravila, z uporabo priporočenega peroralnega 100 mg ali 300 mg odmerka kanagliflozina na dan, pri čemer se ne sme preseči največjega priporočenega dnevnega odmerka metformina.

Bolniki, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina v največjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo

Bolniki, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina, naj s priporočenim začetnim odmerkom zdravila Vokanamet prejmejo kanagliflozin v odmerku 50 mg dvakrat na dan in metformin v odmerku, ki so ga jemali do tedaj, oziroma v najbližjem približku terapevtsko ustreznega odmerka. Pri bolnikih, ki dobro prenašajo zdravilo Vokanamet s 50 mg odmerkom kanagliflozina in potrebujejo boljši nadzor glikemije, se odmerek lahko poveča tako, da prejmejo zdravilo Vokanamet s 150 mg kanagliflozina dvakrat na dan (glejte spodaj in poglavje 4.4).

Bolniki, ki prehajajo z uporabe ločenih tablet kanagliflozina in metformina

Bolniki, ki prehajajo z uporabe ločenih tablet kanagliflozina in metformina, naj zdravilo Vokanamet začnejo jemati v odmerku, ki vsebuje enaka dnevna odmerka kanagliflozina in metformina, kot so ju že jemali, oziroma najbližji približek terapevtsko ustreznega odmerka metformina.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Vokanamet, velja razmisliti o prilagajanju odmerka kanagliflozina (kot dodatka k optimalnemu odmerku metformina).

Pri bolnikih, ki dobro prenašajo odmerek zdravila Vokanamet s 50 mg kanagliflozina in potrebujejo boljši nadzor glikemije, velja razmisliti o povečanju odmerka zdravila Vokanamet, tako da vsebuje 150 mg kanagliflozina.

Pri povečevanju odmerka zdravila Vokanamet s 50 mg kanagliflozina na odmerek s 150 mg kanagliflozina je potrebna previdnost pri bolnikih, ki so stari ≥ 75 let, bolnikih z znano srčnožilno boleznijo in drugih bolnikih, pri katerih začetna, s kanagliflozinom povzročena diureza predstavlja nevarnost (glejte poglavje 4.4). Pred začetkom jemanja zdravila Vokanamet je priporočljivo odpraviti hipovolemijo (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravila Vokanamet kot dodatnega zdravila k insulinu ali spodbujevalcu izločanja insulina (na primer sulfonilsečnini) je treba za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo razmisliti o zmanjšanju odmerka insulina oziroma spodbujevalca izločanja insulina (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (≥ 65 let)

Ker se metformin deloma izloča preko ledvic, delovanje ledvic pa je pri starostnikih pogosto zmanjšano, je treba zdravilo Vokanamet uporabljati toliko bolj previdno, kolikor starejši je bolnik. Za preprečevanje z metforminom povezane laktacidoze je poleg drugih ukrepov zlasti pri starostnikih treba redno ocenjevati delovanje ledvic. Upoštevati je treba tudi povečano tveganje za hipovolemijo pri uporabi kanagliflozina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min) je uporaba zdravila Vokanamet kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Vrednost eGFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3--6 mesecev.

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2-3 dnevne odmerke.

Pri bolnikih z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike tveganja, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezna jakost zdravila Vokanamet, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Priporočila za prilagajanje odmerka

eGFR ml/min/1,73 m ²	metformin	kanagliflozin
60-89	Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Največji celokupni dnevni odmerek je 300 mg.
45-59	Največji dnevni odmerek je 2.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Kanagliflozina se ne sme uvesti. Bolniki, ki prenašajo kanagliflozin, lahko nadaljujejo z jemanjem največjega skupnega dnevnega odmerka 100 mg.
30-44	Največji dnevni odmerek je 1.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Kanagliflozina se ne sme uporabiti.
< 30	Metformin je kontraindiciran.	Kanagliflozina pri hudi jetrni okvari niso preučevali.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je uporaba zdravila Vokanamet kontraindicirana, ker zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino metformin (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z okvaro jeter ni nobenih kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Vokanamet.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vokanamet pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Vokanamet je treba jemati peroralno dvakrat na dan, z obrokom, da se zmanjša z metforminom povezane gastrointestinalne neželene učinke. Tablete je treba pogoltniti cele.

Če bolnik izpusti odmerek, naj ga vzame takoj, ko se spomni, razen če je že čas za naslednji odmerek. V tem primeru naj bolnik izpusti pozabljeni odmerek in vzame naslednji odmerek ob običajnem času po razporedu.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza).
- Diabetična predkoma.
- Huda ledvična odpoved (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
- Akutna stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, kot so dehidracija, huda okužba in šok (glejte poglavje 4.4).
- Akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroča tkivno hipoksijo, kot so srčno popuščanje, respiratorna odpoved, nedaven miokardni infarkt in šok.
- Okvara jeter, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek, a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje zdravila Vokanamet začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Vokanamet, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoacidoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavja 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija, in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem zdravila Vokanamet in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi (< 7,35), znižane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Na možnost laktacidoze je treba pomisliti ob pojavu nespecifičnih znakov, kot so mišični krči in prebavne težave, kot so bolečine v trebuhu in huda astenija.

Delovanje ledvic

Pri starostnikih je zmanjšano delovanje ledvic pogosto in poteka asimptomatsko. Posebna previdnost je potrebna v primerih, ko lahko pride do zmanjšane delovanja ledvic, na primer pri uvajanju antihipertenzivnih ali diuretičnih zdravil in na začetku zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Učinkovitost kanagliflozina pri urejanju glikemije je odvisna od delovanja ledvic. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa kanagliflozin najverjetneje ni učinkovit (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oziroma z očistkom kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$ so poročali o večji incidenci neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (položajna omotica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija), predvsem pri uporabi 300 mg odmerka. Dodatno so pri teh bolnikih poročali tudi o več dogodkih zvečane koncentracije kalija in večjem povečanju koncentracije kreatinina v serumu in koncentracije dušika iz sečnine v krvi (BUN) (glejte poglavje 4.8).

Zato je treba pri bolnikih z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oziroma z očistkom kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$ odmerek kanagliflozina omejiti na 100 mg na dan, medtem ko se pri bolnikih s persistentno $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oziroma z očistkom kreatinina $< 45 \text{ ml/min}$ kanagliflozina ne sme uporabljati za urejanje glikemije (glejte poglavje 4.2).

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Zdravilo Vokanamet je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Kirurški poseg

Zdravilo Vokanamet vsebuje metformin, zato je treba zdravljenje z njim prekiniti v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Zmanjšanje/pomanjkanje vitamina B₁₂

Metformin lahko zniža koncentracijo vitamina B₁₂ v serumu. Tveganje za nižjo koncentracijo vitamina B₁₂ se povečuje s povečanjem odmerka metformina, trajanjem zdravljenja in/ali pri bolnikih z dejavniki tveganja, za katere je znano, da povzročajo pomanjkanje vitamina B₁₂. V primeru suma pomanjkanja vitamina B₁₂ (kot sta anemija ali nevropatija), je treba spremljati koncentracijo vitamina B₁₂. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina B₁₂ bi lahko bilo potrebno redno spremljanje vitamina B₁₂. Zdravljenje z metforminom je treba nadaljevati dokler ga bolniki prenašajo in ni kontraindicirano, ter zagotoviti ustrezno korektivno zdravljenje pomanjkanja vitamina B₁₂, skladno z veljavnimi kliničnimi smernicami.

Uporaba pri bolnikih s tveganjem za neželene učinke, povezane s hipovolemijo

Kanagliflozin zaradi svojega mehanizma delovanja povečuje izločanje glukoze z urinom in tako povzroča osmotsko diurezo, ki lahko zmanjša znotrajžilni volumen in zniža krvni tlak (glejte poglavje 5.1). V nadzorovanih kliničnih študijah s kanagliflozinom so pri uporabi 300 mg odmerka opazili povečano pogostnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (na primer položajne omotice, ortostatske hipotenzije ali hipotenzije). Pogostnost teh neželenih učinkov je bila največja v prvih treh mesecih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, pri katerih lahko s kanagliflozinom povzročeno zmanjšanje krvnega tlaka predstavlja nevarnost, kot so bolniki z znano srčnožilno boleznijo, bolniki z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², bolniki, ki jemljejo antihipertenzive in imajo v anamnezi hipotenzijo, bolniki, ki jemljejo diuretike ali starostniki (≥ 65 let), je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Zaradi hipovolemije so v prvih 6 tednih po začetku zdravljenja s kanagliflozinom opazili večinoma majhno povprečno zmanjšanje eGFR. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k bolj obsežnemu zmanjšanju znotrajžilnega volumna, kot je opisano v prejšnjem odstavku, so večasih opazili tudi bolj obsežno zmanjšanje GFR (za > 30%), kar se je sčasoma popravilo, in le redko je bila potrebna prekinitve zdravljenja s kanagliflozinom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom je treba naročiti, naj zdravniku povedo o pojavu simptomov hipovolemije. Uporaba kanagliflozina ni priporočena pri bolnikih, ki jemljejo diuretike Henleyeve zanke (glejte poglavje 4.5) ali pri bolnikih s hipovolemijo, npr. zaradi akutne bolezni (kot so gastrointestinalne bolezni).

Če pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Vokanamet, pride do sočasnih težav, ki lahko povzročijo hipovolemijo (na primer nekatere gastrointestinalne bolezni), je priporočeno skrbno spremljanje volumskega statusa (na primer s telesnim pregledom, meritvami krvnega tlaka, laboratorijskimi preiskavami, vključno s testi delovanja ledvic) in določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Če pride do hipovolemije med zdravljenjem z zdravilom Vokanamet, velja razmisliti o začasni prekinitvi uporabe zdravila Vokanamet, dokler se stanje ne izboljša. V primeru prekinitve zdravljenja je treba razmisliti o bolj pogostem spremljanju glikemije.

Diabetična ketoacidoza

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT2, vključno s kanagliflozinom, so poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), vključno s življenjsko ogrožajočimi in smrtnimi primeri. Potek bolezni je bil v številnih primerih atipičen, z le zmerno zvečano koncentracijo glukoze v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je DKA verjetnejša pri večjih odmerkih kanagliflozina. Kaže, da je tveganje za DKA večje pri bolnikih z zmerno do močno zmanjšano ledvično funkcijo in potrebujejo zdravljenje z insulinom.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, kot so navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, huda žeja, težave z dihanjem, zmedenost, nenavadna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost, da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na DKA ali že imajo diagnozo DKA, je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet takoj prekiniti.

Pri bolnikih, ki so hospitalizirani zaradi večjih kirurških posegov ali resnih akutnih bolezni, je treba zdravljenje prekiniti. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov.

Ravni ketonov je bolj priporočljivo meriti v krvi kot urinu. Zdravljenje z zdravilom Vokanamet je mogoče ponovno uvesti, ko so vrednosti ketonov normalne in se bolnikovo stanje stabilizira.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Vokanamet je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Diabetična ketoacidoza se lahko po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Vokanamet pri nekaterih bolnikih podaljša, kar pomeni, da lahko traja dlje kot se pričakuje glede na razpolovni čas kanagliflozina v plazmi (glejte poglavje 5.2). Ob vztrajni DKA so opazili podaljšano glukozurijo. V daljša obdobja DKA so lahko vpleteni dejavniki, neodvisni od kanagliflozina. Pomanjkanje insulina lahko prispeva k podaljšanju diabetične ketoacidoze in ga je treba popraviti, ko je potrjeno.

Bolniki z večjim tveganjem za DKA so lahko bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z majhno koncentracijo C-peptida ali latentno avtoimuno sladkorno

boleznijo pri odraslih (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) ali bolniki s pankreatitisom v anamnezi), bolniki s stanji, ki vodijo v omejen vnos hrane ali hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki s povečanimi potrebami po insulinu zaradi akutnih bolezni, kirurških posegov ali zlorabe alkohola. Pri teh bolnikih je treba uporabljati zaviralce SGLT2 previdno.

Pri bolnikih, ki se jim je med zdravljenjem z zaviralci SGLT2 pojavila DKA, ponovna uvedba zdravljenja z zaviralci SGLT2 ni priporočljiva, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost kanagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista bili ugotovljeni, zato se za zdravljenje teh bolnikov zdravilo Vokanamet ne sme uporabljati. Omejeni podatki kliničnih študij kažejo, da se DKA pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so bili zdravljeni z zaviralci SGLT2, pojavi pogosto.

Amputacije spodnjih okončin

V dolgoročnih kliničnih študijah kanagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z ugotovljeno srčnožilno boleznijo ali s prisotnima najmanj dvema dejavnikoma tveganja za srčnožilno bolezen je bil kanagliflozin povezan s povečanim tveganjem za amputacijo spodnje okončine v primerjavi z uporabo placeba (0,63 v primerjavi z 0,34 dogodkov na 100 bolnikov-let), pri čemer je bilo tveganje povečano v glavnem za amputacijo prstov na nogah in dela stopala (glejte poglavje 4.8). V dolgoročni klinični študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično boleznijo ledvic niso opazili razlik glede tveganja za amputacijo spodnje okončine med bolniki, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina, in tistimi, ki so prejeli placebo. V tej študiji so upoštevali spodaj opisane previdnostne ukrepe. Osnovnega mehanizma niso ugotovili, zato dejavniki tveganja za amputacije (razen splošnih dejavnikov tveganja) niso znani.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Vokanamet je treba upoštevati tiste dejavnike v bolnikovi anamnezi, ki lahko povečajo tveganje za amputacije. Iz previdnosti je treba razmisliti o skrbnem spremljanju bolnikov z večjim tveganjem za dogodke, ki vodijo do amputacije, in opozarjanju bolnikov na pomembnost rutinske preventivne nege stopal in vzdrževanja zadostne hidracije. Pri bolnikih, pri katerih pride do dogodkov, ki vodijo do amputacije, kot so razjede na koži spodnjih okončin, okužba, osteomielitis ali gangrena, bo morda treba razmisliti tudi o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Vokanamet.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka(Fournierova gangrena)

Po začetku trženja so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierova gangrena) pri bolnikih in bolnicah, ki so jemali zaviralce SGLT2. To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ter zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki.

Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo in slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierovo gangreno, je treba zdravilo Vokanamet ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva).

Povečan hematokrit

Pri zdravljenju s kanagliflozinom so opazili povečan hematokrit (glejte poglavje 4.8), zato je treba bolnike s predhodno povečanim hematokritom skrbno spremljati.

Starostniki (> 65 let)

Pri starostnikih je tveganje za hipovolemijo lahko večje, večja je tudi možnost, da jemljejo diuretike in da imajo zmanjšano delovanje ledvic. Pri bolnikih, ki so stari ≥ 75 let, so pri zdravljenju s kanagliflozinom poročali o večji pogostnosti s hipovolemijo povezanih neželenih učinkov (na primer položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija). Poleg tega so pri teh bolnikih poročali tudi o večjem zmanjšanju eGFR (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Genitalne glivične okužbe

V skladu z mehanizmom zaviranja prenašalca SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2) in povečanjem izločanja glukoze z urinom so v kliničnih študijah s kanagliflozinom poročali o vulvovaginalni kandidozi pri ženskah in o balanitisu ter balanopostitisu pri moških (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih moškega in ženskega spola, ki so imeli genitalno glivično okužbo v anamnezi, je bila verjetnost za razvoj okužbe večja. Do balanitisa oziroma balanopostitisa je prihajalo predvsem pri moških bolnikih, ki niso bili obrezani, kar je v nekaterih primerih povzročilo fimozo in/ali vodilo v cirkuncizijo. Genitalne glivične okužbe so večinoma zdravili z lokalnimi antimikotiki, ki jih je bodisi predpisal zdravnik ali pa so se bolniki z njimi zdravili sami, zdravljenje z zdravilom Vokanamet pa so pri tem nadaljevali.

Okužbe sečil

V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih s kanagliflozinom, poročali o zapletenih okužbah sečil, vključno s pielonefritisom in urosepso, ki so pogosto vodile v prekinitiv zdravljenja. Pri bolnikih z zapletenimi okužbami sečil je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s kanagliflozinom.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih razreda III po Newyorškem združenju za srce (NYHA - New York Heart Association) je izkušenj malo, pri bolnikih razreda NYHA IV v okviru kliničnih študij ni nobenih izkušenj z uporabo kanagliflozina.

Laboratorijske preiskave urina

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Vokanamet, je zaradi mehanizma delovanja kanagliflozina, rezultat testa prisotnosti glukoze v urinu pozitiven.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravila Vokanamet z drugimi zdravili niso opravili, so pa tovrstne študije izvedli posebej z vsako učinkovino posamezno (s kanagliflozinom in z metforminom). Sočasna uporaba kanagliflozina (v odmerku 300 mg enkrat na dan) in metformina (v odmerku 2000 mg enkrat na dan) nima klinično pomembnega vpliva niti na farmakokinetiko kanagliflozina niti na farmakokinetiko metformina.

Kanagliflozin

Farmakodinamične interakcije

Diuretiki

Kanagliflozin lahko okrepi delovanje diuretikov in poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba kanagliflozina pri bolnikih, ki jemljejo diuretike Henleyeve zanke ni priporočena.

Insulin in spodbujevalci izločanja insulina

Insulin in spodbujevalci izločanja insulina, kot je sulfonilsečnina, lahko povzročijo hipoglikemijo. Zato je za zmanjševanje tveganja za hipoglikemijo pri sočasnem zdravljenju z zdravilom Vokanamet v nekaterih primerih potrebno zmanjšati odmerek insulina oziroma spodbujevalca izločanja insulina (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Farmakokinetična medsebojna delovanja z drugimi učinkovinami

Vpliv drugih učinkovin na kanagliflozin

Metabolizem kanagliflozina poteka predvsem s konjugacijo v glukuronide s posredovanjem UDP glukuronozil transferaze 1A9 (UGT1A9) in 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin se prenaša vezan na P-glikoprotein (P-gp) in membranski transporterski protein (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein).

Induktorji encimov (kot so šentjanževka [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturati, fenitoin, karbamazepin, ritonavir in efavirenz) lahko povzročijo zmanjšano izpostavljenost kanagliflozinu. Pri sočasni uporabi kanagliflozina z rifampicinom (ki je induktor številnih aktivnih prenašalcev in encimov, ki presnavljajo zdravila) so opazili zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (AUC- Area Under the Curve) kanagliflozinu za 51% in zmanjšanje najvišje plazemske koncentracije (C_{max}) za 28%. Tako zmanjšanje izpostavljenosti kanagliflozinu lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT in transportnih proteinov s kanagliflozinom neizogibna, je za presojo odziva na kanagliflozin smiselno spremljati urejenost glikemije. Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT s kanagliflozinom neizogibna je treba razmisliti o zvečanju odmerka zdravila Vokanamet tako, da bolnik prejme 150 mg kanagliflozina dvakrat na dan, če bolnik trenutno dobro prenaša zdravljenje s kanagliflozinom v odmerku 50 mg dvakrat na dan in potrebuje dodaten nadzor nad glikemijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Holestiramin lahko zmanjša izpostavljenost kanagliflozinu. Da bi zmanjšali morebitne motnje absorpcije, je treba kanagliflozin jemati najmanj 1 uro pred in 4-6 ur po jemanju adsorbentov žolčnih kislin.

Študije medsebojnih delovanj kažejo, da metformin, hidroklorotiazid, peroralni kontraceptivi (etanilestradiol in levonorgestrol), ciklosporin in/ali probenecid ne vplivajo na farmakokinetiko kanagliflozina.

Vpliv kanagliflozina na druge učinkovine

Digoksin

Kombinacija kanagliflozina v odmerku 300 mg enkrat na dan, 7 dni, z enkratnim odmerkom 0,5 mg digoksina in nato z 0,25 mg digoksina na dan, 6 dni, je povzročila povečanje AUC digoksina za 20% in zvišanje C_{max} digoksina za 36%, verjetno zaradi zaviranja P-glikoproteina. Opazili so, da kanagliflozin *in vitro* zavira P-gp. Bolnike, ki jemljejo digoksin ali druge kardiotonične glikozide (na primer digitoksin), je treba ustrezno spremljati.

Litij

Sočasna uporaba zaviralca SGLT2 in litija lahko zmanjša koncentracijo litija v serumu. Med zdravljenjem s kanagliflozinom pogosteje spremljajte koncentracijo litija v serumu, zlasti med uvedbo zdravljenja in ob spremembi odmerka.

Dabigatran

Učinka sočasne uporabe kanagliflozina (šibkega zaviralca P-gp) na dabigatran eteksilat (substrat P-gp) niso preučevali. Pri sočasni uporabi dabigatrana in kanagliflozina lahko pride do zvečanja koncentracij dabigatrana, zato je treba bolnika spremljati (za znake krvavitve ali anemije).

Simvastatin

Kombinacija kanagliflozina v odmerku 300 mg enkrat na dan, 6 dni, z enkratnim odmerkom 40 mg simvastatina (ki je substrat CYP3A4) je povzročila povečanje AUC simvastatina za 12% in zvišanje njegove C_{max} za 9% ter povečanje AUC simvastatinske kisline za 18% in zvišanje njene C_{max} za 26%. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu oziroma simvastatinski kislini ni klinično pomembno.

Zaviranja BCRP v črevesju s kanagliflozinom ni mogoče izključiti, zato lahko pride do povečane izpostavljenosti zdravilom, ki jih prenaša BCRP (npr. nekateri statini, kot je rosuvastatin, in nekatere učinkovine za zdravljenje rakavih bolezni).

V študijah medsebojnih delovanj kanagliflozin v stanju dinamičnega ravnovesja ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko metformina, peroralnih kontraceptivov (etanilestradiol in levonorgestrol), glibenklamida, paracetamola, hidroklorotiazida in varfarina.

Vpliv zdravil na rezultate laboratorijskih preiskav

Preiskava 1,5-AG

Zaradi povečane količine z urinom izločene glukoze so vrednosti 1,5-dehidro-sorbitola (1,5-AG) lahko lažno zmanjšane. Meritve 1,5-AG za oceno uspešnosti nadzora glikemije so nezanesljive. Zato se pri bolnikih, ki jemljejo Vokanamet preiskave 1,5-AG ne sme uporabljati za oceno uspešnosti nadzora glikemije. Priporočamo, da se za dodatne podatke obrnete na izdelovalca testa 1,5-AG.

Metformin

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Zaradi učinkovine metformin v zdravilu Vokanamet, je zastrupitev z alkoholom povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo (zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter) (glejte poglavje 4.4). Uživanju alkohola in zdravil, ki vsebujejo alkohol, se je treba izogibati.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko povzroči odpoved ledvic, kar lahko povzroči kopičenje metformina in poveča nevarnost razvoja laktacidoze. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet ukiniti pred slikanjem ali v času slikanja in se ga sme uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.1 in 4.4).

Kationska zdravila

Zaradi kompeticije za skupne ledvične tubulne transportne sisteme lahko pride do medsebojnega delovanja med metforminom in kationskimi zdravili, ki se skozi ledvice izločajo s tubulno sekrecijo (npr. s cimetidinom). V študiji s sedmimi normalnimi zdravimi prostovoljci se je pokazalo, da je uporaba cimetidina v odmerku 400 mg dvakrat na dan za 50% povečala AUC metformina, njegovo C_{max} pa za 81%. Zato je pri sočasni uporabi kationskih zdravil, ki se s tubulno sekrecijo izločajo skozi ledvice, treba skrbno spremljati urejenost glikemije, ustrezno prilagajati odmerke v okviru priporočenega odmerjanja in pretehtati možnost spremembe zdravljenja sladkorne bolezni (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z zdravilom Vokanamet je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Glukokortikoidi (s sistemskim ali z lokalnim vnosom), agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnik mora biti o tem poučen, koncentracijo glukoze v krvi pa je treba meriti pogosteje, še posebej na začetku zdravljenja s temi zdravili. Odmerek zdravila, ki zmanjšuje koncentracijo glukoze v krvi je treba med sočasno uporabo drugega zdravila in ob njegovi ukinitvi prilagoditi po potrebi.

Zaradi zmožnosti zmanjšanja delovanja ledvic lahko diuretiki (zlasti diuretiki Henlejeve zanke) povečajo tveganje za razvoj z metforminom povezane laktacidoze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o samostojni uporabi kanagliflozina ali uporabi zdravila Vokanamet pri nosečnicah. Študije kanagliflozina na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Maloštevilni podatki o uporabi metformina pri nosečnicah ne kažejo na povečano tveganje za prirojene anomalije. Študije metformina na živalih ne kažejo škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka oziroma ploda, porod ali postnatalni razvoj mladičev (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Vokanamet se ne sme uporabljati med nosečnostjo. V primeru nosečnosti je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet prekiniti.

Dojenje

Na doječih živalih niso izvedli nobene študije s kombinacijo učinkovin v zdravilu Vokanamet. Ni znano ali se kanagliflozin in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakološki/toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se kanagliflozin oz. njegovi presnovki izločajo v mleko, kot tudi farmakološke učinke na dojene mladiče in mlade podgane, ki so bile izpostavljene kanagliflozinu (glejte poglavje 5.3). Metformin se izloča v materino mleko v majhnih količinah. Tveganja za novorojenčke/otroke ni mogoče izključiti. Med dojenjem se zdravila Vokanamet ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliva zdravila Vokanamet na plodnost pri ljudeh niso preučevali. V študijah na živalih niso opazili vpliva kanagliflozina ali metformina na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Vokanamet nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, kadar prejemajo zdravilo Vokanamet kot dodatno zdravilo poleg insulina ali spodbujevalca izločanja insulina, in na povečano tveganje za neželene učinke, ki so povezani s hipovolemijo, na primer za položajno omotico (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Kanagliflozin

Povzetek varnosti zdravila

Varnost uporabe kanagliflozina so ocenjevali pri 22.645 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, vključno z oceno uporabe kanagliflozina v kombinaciji z metforminom pri 16.334 bolnikih. Poleg tega so izvedli 18-tedensko, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo faze II z dvakrat dnevnim odmerjanjem (kanagliflozin v odmerku 50 mg ali 150 mg kot dodano zdravilo metforminu v odmerku 500 mg). V študijo je bilo vključenih 279 bolnikov, od katerih jih je 186 prejelo kanagliflozin kot dodano zdravilo metforminu.

Do primarne ocene varnosti in prenosljivosti zdravila so prišli z analizo združenih podatkov (N = 2.313) iz štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih kliničnih študij (z monoterapijo oziroma z dodajanjem zdravila bodisi metforminu, kombinaciji metformina in sulfonilsečnine ali kombinaciji metformina in pioglitazona). Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem najbolj pogosto poročali, so bili hipoglikemija pri kombinaciji z insulinom ali s sulfonilsečnino, vulvovaginalna kandidoza, okužba sečil in poliurija ali polakisurija (pogosto uriniranje). Neželeni učinki, zaradi katerih so prekinili zdravljenje pri $\geq 0,5\%$ vseh bolnikov, ki so v študijah prejeli kanagliflozin, so bili vulvovaginalna kandidoza (0,7% bolnic) in balanitis oziroma balanopostitis (0,5% bolnikov moškega spola). Za ugotavljanje neželenih učinkov so izvedli dodatno analizo podatkov o varnosti zdravila (vključno s podatki pri dolgotrajni uporabi), v kateri so ocenili neželene učinke, poročane v celotnem programu študij s kanagliflozinom (s placebom in aktivno nadzorovanih študij) (glejte preglednico 2) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Podatki o neželenih učinkih v preglednici 2 izhajajo iz zgoraj opisane analize združenih podatkov s placebom in aktivno nadzorovanih študij. V preglednico so vključeni tudi podatki o neželenih učinkih s celega sveta, poročanih v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in po organskih sistemih. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Preglednica neželenih učinkov (po klasifikaciji MedDRA) iz s placebom^a in aktivno nadzorovanih študij^a in neželenih učinkov poročanih v obdobju trženja zdravila

Organski sistem Pogostnost	neželeni učinek
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
zelo pogosti	vulvovaginalna kandidoza ^{b, i}
pogosti	balanitis ali balanopostitis ^{b, k} , okužba sečil ^c (v obdobju trženja zdravila so poročali o pielonefritisu in urosepsi)
neznana	nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierova gangrena) ^d
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
redki	anafilaktična reakcija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
zelo pogosti	hipoglikemija pri uporabi v kombinaciji z insulinom in sulfonilsečnino ^c
občasni	dehidracija ^a
redki	diabetična ketoacidoza ^b

Bolezni živčevja	
občasni	položajna omotica ^a , sinkopa ^a
Žilne bolezni	
občasni	hipotenzija ^a , ortostatska hipotenzija ^a
Bolezni prebavil	
pogosti	obstipacija, žeja ^f , navzea
Bolezni kože in podkožja	
občasni	fotosenzitivnost, izpuščaj ^g , urtikarija
redki	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
občasni	zlom kosti ^h
Bolezni sečil	
pogosti	poliurija ali polakisurija ⁱ
občasni	ledvična odpoved (zaradi izgube tekočine)
Preiskave	
pogosti	dislipidemija ^l , povečan hematokrit ^{b,m}
občasni	povečana koncentracija kreatinina v krvi ^{b,n} , povečana koncentracija sečnine v krvi ^{b,o} , povečana koncentracija kalija v krvi ^{b,p} , povečana koncentracija fosfata v krvi ^d
Kirurški in drugi medicinski posegi	
občasni	amputacije spodnjih okončin (v glavnem prstov na nogah in dela stopala), predvsem pri bolnikih z večjim tveganjem za srčne bolezni ^b

^a V povezavi s hipovolemijo; glejte poglavje 4.4 in opis neželenega učinka spodaj.

^b Glejte poglavje 4.4 in opis neželenega učinka spodaj.

^c Glejte opis neželenega učinka spodaj.

^d Glejte poglavje 4.4.

^e Profili varnostnih podatkov iz posameznih ključnih študij (vključno s študijami z bolniki z zmerno okvaro ledvic, s starejšimi bolniki [starih od ≥ 50 do ≤ 80 let]; bolnikih s povečanim tveganjem za kardiovaskularne in ledvične bolezni) so se večinoma ujemali z neželenimi učinki, ki so navedeni v tej preglednici.

^f Izraz žeja vključuje žejo, suha usta in polidipsijo.

^g Izraz izpuščaj vključuje eritematozni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makulozen izpuščaj, makulopapularen izpuščaj, papulozen izpuščaj, srbeč izpuščaj, pustulozen izpuščaj in vezikulozen izpuščaj.

^h V povezavi z zlomom kosti, glejte opis neželenega učinka spodaj.

ⁱ Izraza poliurija in polakisurija vključujeta poliurijo, polakisurijo, nenadno močno nujo po uriniranju (urgenco), nikturijo in povečano količino izločenega urina.

^j Izraz vulvovaginalna kandidoza vključuje vulvovaginalno kandidozo, vulvovaginalno glivično okužbo, vulvovaginitis, okužbo nožnice, vulvitis in genitalno glivično okužbo.

^k Izraza balanitis in balanopostitis vključujeta balanitis, balanopostitis, kandidozni balanitis in genitalno glivično okužbo.

^l Povprečni odstotek povečanja glede na začetno vrednost za 100 mg kanagliflozina in 300 mg kanagliflozina v primerjavi s placebom je bil za celokupni holesterol 3,4% in 5,2% v primerjavi z 0,9%; HDL-holesterol 9,4% in 10,3% v primerjavi s 4,0%; LDL-holesterol 5,7% in 9,3% v primerjavi z 1,3%; ne-HDL-holesterol 2,2% in 4,4% v primerjavi z 0,7%; trigliceride 2,4% in 0,0% v primerjavi z 7,6%.

^m Povprečna sprememba hematokrita glede na začetno vrednost je bila 2,4% za 100 mg kanagliflozina in 2,5% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,0% za placebo.

ⁿ Povprečni odstotek spremembe glede na začetno vrednost kreatinina je bil 2,8% za 100 mg kanagliflozina in 4,0% 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 1,5% za placebo.

^o Povprečni odstotek spremembe koncentracije dušika iz sečnine v krvi (BUN) glede na začetno vrednost je bil 17,1% za 100 mg kanagliflozina in 18,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 2,7% za placebo.

^p Povprečni odstotek spremembe koncentracije kalija v krvi je bil 0,5% za 100 mg kanagliflozina in 1,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,6% za placebo.

^q V primerjavi s placebom je bil povprečni odstotek spremembe koncentracije fosfata v serumu, glede na začetno vrednost 3,6% za 100 mg kanagliflozina in 5,1% za 300 mg kanagliflozina.

Opis izbranih neželenih učinkov

Amputacija spodnje okončine

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z ugotovljeno srčnožilno boleznijo ali s prisotnima najmanj dvema dejavnikoma tveganja za srčnožilno bolezen je bila uporaba kanagliflozina povezana s povečanim tveganjem za amputacijo spodnje okončine, kar so opazili v integriranem programu CANVAS (Integrated CANVAS Program), ki je obsegal študiji CANVAS in CANVAS-R, dve veliki dolgotrajni, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji, v katerih so ocenjevali 10.134 bolnikov. Razlike so se pojavile že po prvih 26 tednih zdravljenja. Bolnike v študijah CANVAS in CANVAS-R so v povprečju spremljali 5,7 oziroma 2,1 let. Ne glede na zdravljenje s kanagliflozinom ali placebom je bilo tveganje za amputacijo največje pri bolnikih, ki so imeli ob izhodišču anamnezo predhodne amputacije, bolezni perifernega žilja in nevropatijo. Tveganje za amputacijo spodnje okončine ni bilo odvisno od velikosti odmerka. Z amputacijami povezani rezultati v integriranem programu CANVAS so prikazani v preglednici 3.

V dolgoročni študiji ledvičnih izidov pri 4.397 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično boleznijo ledvic ni bilo razlik glede tveganja za amputacijo spodnje okončine med bolniki, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina, in tistimi, ki so prejeli placebo (1,2 v primerjavi z 1,1 dogodka na 100 bolnikov-let [razmerje ogroženosti, HR: 1,11; 95-odstotni IZ 0,79, 1,56]) (glejte poglavje 4.4). V drugih študijah sladkorne bolezni tipa 2 s kanagliflozinom, v katere je bilo vključenih 8.114 bolnikov iz splošne populacije bolnikov s sladkorno boleznijo, niso opazili nobene razlike v tveganju za amputacijo spodnje okončine v primerjavi s kontrolnimi skupinami.

Preglednica 3: Združena analiza podatkov o amputacijah v študijah CANVAS in CANVAS-R

	placebo N = 4.344	kanagliflozin N = 5.790
celokupno število preiskovancev z dogodki, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
incidenčna stopnja (na 100 bolnikov-let)	0,34	0,63
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) za primerjavo s placebom		1,97 (1,41, 2,75)
manjša amputacija, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
večja amputacija, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Opomba: Incidenca temelji na številu bolnikov z najmanj eno amputacijo in ne na celotnem številu amputacij. Trajanje spremljanja bolnika je računano od 1. dne v študiji do datuma prve amputacije. Nekateri bolniki so imeli več kot eno amputacijo. Odstotek manjših in večjih amputacij temelji na največji ravni amputacije pri posameznem bolniku.

* amputacija prstov in dela stopala

† disartikulacija gležnja in podkolenska ter nadkolenska amputacija

V obeh zdravljenih skupinah v okviru programa CANVAS je šlo pri bolnikih, ki so imeli amputacijo, najpogosteje za amputacijo prstov na nogi ali dela stopala (71 %) (glejte preglednico 3). Več amputacij pri enem bolniku (v nekaterih primerih odstranitev obeh spodnjih okončin) so opazili le redko in v podobnih deležih pri obeh zdravljenih skupinah.

V obeh zdravljenih skupinah so bili najpogostejši dogodki, ki so povezani z potrebo po amputaciji, okužbe spodnjih okončin, diabetične razjede stopala, periferna arterijska bolezen in gangrena (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki v povezavi s hipovolemijo

V analizi združenih podatkov štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih študij je bila pogostnost vseh neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (na primer položajne omotice, ortostatske hipotenzije, hipotenzije, dehidracije in sinkope) 1,2% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, 1,3% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan in 1,1% pri uporabi placeba. V dveh aktivno nadzorovanih študijah je bila pogostnost teh neželenih učinkov pri zdravljenju s kanagliflozinom podobna kot pri uporabi primerjalnih zdravil.

V eni od posebnih dolgotrajnih študij kardiovaskularnih učinkov (v študiji CANVAS), v katero so bili vključeni večinoma starejši bolniki z večjo pogostnostjo zapletov sladkorne bolezni, je bila incidenčna stopnja neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo, 2,3 pri uporabi 100 mg kanagliflozina, 2,9 pri uporabi 300 mg kanagliflozina in 1,9 pri uporabi placeba v enoti število dogodkov na 100 bolnikov-let.

Za oceno dejavnikov tveganja za navedene neželene učinke so izvedli večjo analizo združenih podatkov bolnikov (n = 12.441) iz 13 nadzorovanih študij faze III in faze IV z obema odmerkoma kanagliflozina. Rezultati te združene analize so pokazali večinoma večjo pogostnost teh neželenih učinkov pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² in pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 75 let. Pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, je bila incidenčna stopnja teh neželenih učinkov 5,0 pri uporabi 100 mg kanagliflozina in 5,7 pri uporabi 300 mg kanagliflozina v primerjavi s 4,1 dogodka na 100 bolnikov-let izpostavljenosti v kontrolni skupini. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² je bila incidenčna stopnja teh neželenih učinkov 5,2 pri uporabi 100 mg kanagliflozina in 5,4 pri uporabi 300 mg kanagliflozina v primerjavi s 3,1 dogodka na 100 bolnikov-let izpostavljenosti v kontrolni skupini. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 75 let, je bila incidenčna stopnja teh neželenih učinkov 5,3 pri uporabi 100 mg kanagliflozina in 6,1 pri uporabi 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 2,4 dogodka na 100 bolnikov-let izpostavljenosti v kontrolni skupini (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V posebni kardiovaskularni študiji in po podatkih združene analize ter v posebni študiji ledvičnih izidov pogostnost prekinitve zdravljenja zaradi neželenega učinka, povezanega s hipovolemijo, in pogostnost resnih neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo, nista bili povečani zaradi zdravljenja s kanagliflozinom.

Hipoglikemija in dodajanje zdravila insulinu ali spodbujevalcu izločanja insulina

Pri uporabi zdravila v monoterapiji ali kot dodatka metforminu je bila v zdravljenih skupinah, vključno s skupino s placebom, pogostnost hipoglikemije majhna (približno 4%). Pri dodajanju kanagliflozina insulinu so hipoglikemijo opazili pri 49,3% bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 48,2% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 36,8% bolnikov, ki so prejeli placebo, hudo hipoglikemijo so opazili pri 1,8%, bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 2,7% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 2,5% bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju zdravila sulfonilsečnini so hipoglikemijo opazili pri 4,1%, bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 12,5% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 5,8% bolnikov, ki so prejeli s placebo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Genitalne glivične okužbe

O vulvovaginalni kandidozi (vključno z vulvovaginitisom in vulvovaginalno glivično okužbo) so poročali pri 10,4% bolnic s 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 11,4% bolnic s 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi s 3,2% bolnic, ki so prejemale placebo. Do večine poročil o vulvovaginalni kandidozi je prišlo v prvih štiri mesecih zdravljenja s kanagliflozinom. Med bolnicami, ki so jemale kanagliflozin, je pri 2,3% prišlo do več kot ene okužbe. Skupno je 0,7% vseh bolnic prekinilo zdravljenje s kanagliflozinom zaradi vulvovaginalne kandidoze (glejte poglavje 4.4). V programu CANVAS je bila mediana trajanja okužbe daljša v skupini, ki je prejela kanagliflozin kot v skupini s placebom.

Kandidozni balanitis oziroma balanopostitis sta se med bolniki moškega spola pojavljala z incidenčno stopnjo 2,98 oziroma 0,79 dogodkov na 100 bolnikov-let pri uporabi kanagliflozina oziroma placeba. Med bolniki, ki so jemali kanagliflozin, je pri 2,4 % prišlo do več kot ene okužbe. Do prekinitve zdravljenja s kanagliflozinom zaradi kandidoznega balanitisa ali balanopostitisa je pri bolnikih moškega spola prišlo pri 0,37 dogodkih na 100 bolnikov-let. O fimozni so poročali s stopnjo pogostnosti 0,39 oziroma 0,07 dogodkov na 100 bolnikov-let pri uporabi kanagliflozina oziroma

placeba. Cirkumcizijo so izvedli s stopnjo pogostnosti 0,31 oziroma 0,09 dogodkov na 100 bolnikov-let pri uporabi kanagliflozina oziroma placeba (glejte poglavje 4.4).

Okužbe sečil

V kliničnih študijah so o okužbah sečil pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan (5,9% oziroma 4,3%) v primerjavi s 4,0% pri tistih, ki so prejeli placebo. Večina okužb je bila blagih do zmernih, pogostnost resnih neželenih učinkov pri tem ni bila povečana. V teh študijah so se bolniki odzvali na običajno zdravljenje in nadaljevali zdravljenje s kanagliflozinom.

Vendar pa so v obdobju trženja pri bolnikih, zdravljenih s kanagliflozinom, poročali o zapletenih okužbah sečil, vključno s pielonefritisom in urosepso, ki so pogosto vodile v prekinitve zdravljenja.

Zlom kosti

V študiji srčnožilnih učinkov (študiji CANVAS) pri 4.327 zdravljenih preiskovancih z ugotovljeno srčnožilno boleznijo ali s prisotnima najmanj dvema dejavnikoma tveganja zanjo je bila incidenčna stopnja vseh domnevnih zlomov kosti 1,6 oziroma 1,8 na 100 bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, ki so jemali 100 mg ali 300 mg kanagliflozina, in 1,1 pri bolnikih, ki so jemali placebo. Do razlik v pojavnosti zlomov kosti je prihajalo v prvih 26 tednih zdravljenja.

V dveh drugih dolgoročnih študijah in v študijah, ki so jih izvajali v splošni populaciji bolnikov s sladkorno boleznijo, pri uporabi kanagliflozina niso opazili razlik v tveganju za zlom kosti v primerjavi s kontrolno skupino. V drugi študiji srčnožilnih učinkov (študiji CANVAS-R) pri 5.807 zdravljenih preiskovancih z ugotovljeno srčnožilno boleznijo ali s prisotnima najmanj dvema dejavnikoma tveganja zanjo je bila incidenčna stopnja vseh domnevnih zlomov kosti 1,1 oziroma 1,3 na 100 bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, ki so jemali kanagliflozin oziroma placebo.

V dolgoročni študiji ledvičnih izidov pri 4.397 zdravljenih preiskovancih s sladkorno boleznijo in diabetično boleznijo ledvic je bila incidenčna stopnja vseh domnevnih zlomov kosti 1,2 dogodka na 100 bolnikov-let spremljanja tako pri uporabi kanagliflozina 100 mg kot pri uporabi placeba. V drugih študijah sladkorne bolezni tipa 2 s kanagliflozinom, v katere je bilo vključenih 7.729 bolnikov iz splošne populacije bolnikov s sladkorno boleznijo in v katerih so opazovali domnevne zlome kosti, je bila incidenčna stopnja vseh domnevnih zlomov kosti 1,2 oziroma 1,1 na 100 bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, ki so jemali kanagliflozin oziroma placebo. Po 104 tednih zdravljenja ni bilo negativnega vpliva kanagliflozina na kostno gostoto.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (≥ 65 let)

V združeni analizi podatkov iz 13 s placebom in z učinkovino nadzorovanih študij je bil varnostni profil zdravila pri starejših bolnikih večinoma enak kot pri mlajših bolnikih. Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so opazili večjo pogostnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (kot so položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija). Incidenčne stopnje teh neželenih učinkov so bile 5,3, 6,1 oziroma 2,4 na 100 bolnikov-let izpostavljenosti pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan oziroma v kontrolni skupini. Zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije (eGFR) je bilo -3,4 oziroma -4,7 ml/min/1,73 m² pri uporabi kanagliflozina v odmerku 100 mg oziroma 300 mg v primerjavi s kontrolno skupino (-4,2 ml/min/1,73 m²). Povprečne izhodiščne vrednosti eGFR so bile 62,5, 64,7 in 63,5 ml/min/1,73 m² v skupinah s kanagliflozinom 100 mg, s kanagliflozinom 300 mg oziroma v kontrolni skupini (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo eGFR < 60 ml/min/1,73 m² je bila pojavnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (kot so položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija) večja, in sicer so bile incidenčne stopnje 5,3, 5,1 in 3,1 dogodkov na 100 bolnikov-let izpostavljenosti pri uporabi 100 mg kanagliflozina, 300 mg kanagliflozina oziroma placeba (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Skupna incidenčna stopnja zvišanih koncentracij kalija v serumu je bila večja pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, in sicer so bile incidenčne stopnje 4,9, 6,1 in 5,4 dogodkov na 100 bolnikov-let izpostavljenosti pri uporabi 100 mg kanagliflozina, 300 mg kanagliflozina oziroma placeba. Zvišanja vrednosti kalija v serumu so bila večinoma prehodna in zaradi njih ni bilo potrebno posebno zdravljenje.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic so pri uporabi kateregakoli od obeh odmerkov kanagliflozina opazili zvišanje koncentracije kreatinina v serumu za 9,2 $\mu\text{mol/l}$ in zvišanje koncentracije dušika iz sečnine v krvi (BUN) za približno 1,0 mmol/l. Incidenčne stopnje pri bolnikih z večjim zmanjšanjem eGFR (> 30 %) kadarkoli v času zdravljenja so bile 7,3, 8,1 in 6,5 dogodkov na 100 bolnikov-let izpostavljenosti pri uporabi 100 mg kanagliflozina, 300 mg kanagliflozina oziroma placeba. Pri zadnji meritvi po izhodiščni so bile incidenčne stopnje takega znižanja 3,3 pri bolnikih, ki so jemali kanagliflozin 100 mg, 2,7 pri tistih, ki so jemali kanagliflozin 300 mg in 3,7 dogodkov na 100 bolnikov-let izpostavljenosti pri uporabi placeba (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih s kanagliflozinom, je prišlo do začetnega znižanja povprečne vrednosti eGFR ne glede na izhodiščno vrednost eGFR. V nadaljevanju zdravljenja je ostala eGFR enaka oziroma se je povečala. Povprečna vrednost eGFR se je po prekinitvi zdravljenja vrnila na izhodiščno, kar kaže, da hemodinamske spremembe lahko vplivajo na navedene spremembe ledvične funkcije.

Metformin

V preglednici 4 so po organskih sistemih in po kategoriji pogostnosti navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli metformin samostojno, niso pa teh neželenih učinkov opazili pri bolnikih, ki so prejeli kanagliflozin. Razporeditev po kategorijah pogostnosti temelji na podatkih, ki so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za metformin.

Preglednica 4: Pogostnost neželenih učinkov metformina, ugotovljena iz podatkov klinične študije in izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	neželen učinek
Pogostnost	
Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	zmanjšanje/pomanjkanje vitamina B ₁₂ ^a
zelo redki	laktacidoza
Bolezni živčevja	
pogosti	motnje okušanja
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	gastrointestinalni simptomi ^b
Bolezni kože in podkožja	
zelo redki	rdečina, srbenje, urtikarija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki	patološke vrednosti jetrnih testov, hepatitis

^a Metformin lahko pogosto zniža koncentracijo vitamina B₁₂ v serumu, kar lahko povzroči klinično pomembno pomanjkanje vitamina B₁₂ (npr. megaloblastno anemijo). Tveganje za nizko koncentracijo vitamina B₁₂ se povečuje s povečanjem odmerka metformina, trajanjem zdravljenja in/ali pri bolnikih z dejavniki tveganja, za katere je znano, da povzročajo pomanjkanje vitamina B₁₂. Pri teh bolnikih je priporočljivo redno spremljanje koncentracije vitamina B₁₂.

^b Gastrointestinalni simptomi, kot so navzea, bruhanje, diareja, bolečine v trebuhu in izguba apetita, se najpogosteje pojavljajo ob začetku zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Kanagliflozin

Zdrave osebe so večinoma dobro prenašale enkratne odmerke do 1.600 mg kanagliflozina, bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 pa odmerke 300 mg dvakrat na dan v obdobju 12 tednov.

Metformin

Pri odmerjanju metforminijevega klorida v odmerkih do 85 g niso opažali hipoglikemije, je pa v teh pogojih prišlo do laktacidoze. Znatno preveliko odmerjanje metformina ali sočasna tveganja lahko povzročijo laktacidozo. Laktacidoza je nujno zdravstveno stanje in jo je treba zdraviti v bolnišnici. Najbolj učinkovit način odstranjevanja laktata in metformina je hemodializa.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Vokanamet je smiselno začeti z običajnimi podpornimi ukrepi, kot so odstranjevanje neabsorbiranega zdravila iz prebavil, klinično spremljanje bolnika in uvedba kliničnih ukrepov skladno z bolnikovo klinično sliko. Najbolj učinkovit način odstranjevanja laktata in metformina je hemodializa. S 4-urno hemodializo se je kanagliflozin izločil v zanemarljivo majhnem obsegu. Ni pričakovati, da bi kanagliflozin iz telesa lahko odstranjevali s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije antidiabetikov. Oznaka ATC: A10BD16.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Vokanamet je kombinacija dveh učinkovin, ki znižujeta koncentracijo glukoze v krvi in imata med seboj različen, a komplementaren mehanizem delovanja za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: kanagliflozina, ki je zaviralec prenašalca SGLT2, in metforminijevega klorida iz skupine bigvanidov.

Kanagliflozin

Prenašalni protein za natrij in glukozo v ledvicah 2 (SGLT2 - sodium-glucose co-transporter 2), ki je prisoten v proksimalnih ledvičnih tubulih, je odgovoren za večji del reabsorpcije filtrirane glukoze iz svetline ledvičnega tubula. Pokazalo se je, da je pri bolnikih s sladkorno boleznijo obseg reabsorpcije glukoze v ledvicah povečan, kar lahko prispeva k vztrajno zvišani koncentraciji glukoze v krvi. Kanagliflozin je peroralno aktiven zaviralec prenašalca SGLT2. Z zaviranjem prenašalca SGLT2 kanagliflozin zmanjša reabsorpcijo filtrirane glukoze in zniža prag za izločanje glukoze v ledvicah (RT_G - renal threshold for glucose), s tem pa poveča izločanje glukoze z urinom (UGE-urinary glucose excretion) in z mehanizmom, ki ni odvisen od insulina, zniža zvišane koncentracije glukoze v plazmi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Povečano izločanje glukoze z urinom zaradi zaviranja prenašalca SGLT2 se kaže tudi z osmotsko diurezo. Diuretični učinek povzroča znižanje sistoličnega krvnega tlaka. Poleg tega povečano izločanje glukoze z urinom pomeni izgubo kalorij in s tem zmanjšanje telesne mase, kar so dokazali v študijah z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2.

Delovanje kanagliflozina na povečanje izločanja glukoze z urinom, s čimer neposredno zmanjša koncentracijo glukoze v plazmi, je neodvisno od insulina. V kliničnih študijah s kanagliflozinom so opazili izboljšanje ocene modela homeostaze za delovanje celic beta (model HOMA) in izboljššan odziv celic beta s sekrecijo insulina na stimulacijo z mešanim obrokom hrane.

V študijah faze III je odmerek 300 mg kanagliflozina pred obrokom enkrat na dan omogočil bolj obsežno zmanjšanje nihanja koncentracije glukoze v krvi po obroku kot odmerek 100 mg enkrat na dan. Do takega delovanja odmerka 300 mg kanagliflozina lahko pride deloma zaradi lokalnega zaviranja prenašalca SGLT1 v črevesju (pomembnega črevesnega prenašalca glukoze), ki je povezano s prehodno visoko koncentracijo kanagliflozina v svetlini črevesa, preden se zdravilo absorbira (kanagliflozin je šibak zaviralec prenašalca SGLT1). Študije niso pokazale, da bi kanagliflozin povzročal malabsorpcijo glukoze.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihyperglikemičnimi učinki, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Metformin ne spodbuja izločanja insulina in zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih, tako da zavira glukoneogenezo in glikogenolizo,
- v mišicah poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni privzem in koriščenje glukoze
- in upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično tvorbo glikogena in povečuje transportno zmožnost membranskih glukoznih prenašalcev GLUT-1 in GLUT-4.

Pri ljudeh ima metformin, neodvisno od svojega delovanja na glikemijo, ugodne učinke na presnovo lipidov. Metformin znižuje koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov, kar so dokazali v nadzorovanih srednje dolgih oziroma dolgotrajnih kliničnih študijah pri uporabi terapevtskih odmerkov metformina.

Farmakodinamični učinki kanagliflozina

Po odmerjanju posameznih in večkratnih peroralnih odmerkov kanagliflozina bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 so opazili od odmerka odvisno znižanje praga za izločanje glukoze v ledvicah in povečano izločanje glukoze z urinom. V študijah faze I so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 začetno vrednostjo praga za izločanje glukoze v ledvicah približno 13 mmol/l pri meritvi 24 ur po 300 mg odmerku opazili največje znižanje tega praga na približno 4 mmol/l do 5 mmol/l, kar kaže, da je tveganje za hipoglikemijo zaradi zdravljenja majhno. V vseh študijah faze I je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prejeli kanagliflozin bodisi v odmerku 100 mg ali 300 mg enkrat na dan, znižanje praga za izločanje glukoze povzročilo povečano izločanje glukoze z urinom, ki je znašalo od 77 g/dan do 119 g/dan. Tako izločanje glukoze z urinom pomeni izgubo 308 kcal/dan do 476 kcal/dan. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 sta se znižan prag za izločanje glukoze in povečano izločanje glukoze z urinom ohranila v celotnem 26-tedenskem obdobju odmerjanja. Opazili so zmerno povečanje volumna dnevno izločenega urina (večinoma za < 400 ml do 500 ml), ki pa se je v nekaj dneh po odmerjanju zmanjšalo. Kanagliflozin je prehodno povečal izločanje sečne kisline z urinom (1. dan za 19% v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, nato pa se je to povečanje postopoma zmanjševalo na 6% 2. dne in na 1% 13. dne). To je spremljalo vztrajno znižanje koncentracije sečne kisline v serumu za približno 20%.

V študiji posameznih odmerkov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je odmerek 300 mg pred mešanim obrokom upočasnil absorpcijo glukoze v črevesju in zmanjšal postprandialne vrednosti glukoze tako z ledvičnim kot z neledvičnim mehanizmom.

Klinična učinkovitost in varnost

Tako izboljševanje urejenosti glikemije kot zmanjševanje obolevnosti in mortalnosti zaradi kardiovaskularnih bolezni sta bistvena elementa zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2.

Sočasno uporabo kanagliflozina in metformina so preučevali pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih glikemija ni bila zadovoljivo urejena kljub zdravljenju z metforminom v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi antihyperglikemičnimi zdravili.

Študij klinične učinkovitosti zdravila Vokanamet niso izvedli. Pri zdravih osebah pa so dokazali, da je zdravilo Vokanamet bioekvivalentno kanagliflozinu in metforminu, ki so ju preiskovancem odmerjali sočasno v obliki ločenih tablet.

Kanagliflozin

Učinkovitost in varnost pri urejanju glikemije

V desetih dvojno slepih, nadzorovanih kliničnih študijah učinkovitosti in varnosti, ki so jih izvedli za oceno učinka kanagliflozina na urejanje glikemije, je skupno sodelovalo 10.501 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, med katerimi jih je 5.151 prejemalo kanagliflozin v kombinaciji z metforminom. Med bolniki, ki so prejeli kanagliflozin, je bila pripadnost različnim rasam naslednja: 72% bolnikov je bilo bele rase, 16% azijske rase, 5% črne rase, 8% je bilo pripadnikov drugih etničnih skupin. 17% bolnikov je bilo latinskoameriškega izvora. Osemindeset odstotkov (58%) bolnikov je bilo moškega spola. Povprečna starost vseh bolnikov je bila 59,5 let (od 21 do 96 let), pri čemer je bilo 3.135 bolnikov starih najmanj 65 let, 513 bolnikov pa najmanj 75 let. 58% bolnikov je imelo indeks telesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m². V kliničnem razvojnem programu so ovrednotili rezultate 1.085 bolnikov z izhodiščno vrednostjo eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m².

S placebo nadzorovane študije

Kanagliflozin so preučevali v monoterapiji, kot dvotirno zdravljenje skupaj z metforminom oziroma s sulfonilsečnino, kot trotirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino oziroma z metforminom in s pioglitazonom ter kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z insulinom (Preglednica 5). Rezultati pri uporabi kanagliflozina v primerjavi z uporabo placeba so bili večinoma klinično in statistično značilni ($p < 0,001$) pri urejanju glikemije, vključno z urejanjem odstotka glikoziliranega hemoglobina (HbA_{1c}) z odstotkom bolnikov, ki so dosegli raven HbA_{1c} < 7%, s spremembo koncentracije glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti in spremembo koncentracije glukoze v plazmi 2 uri po obroku. Poleg tega so pri bolnikih opazili zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z uporabo placeba.

Kanagliflozin so preučevali tudi v okviru trotirnega zdravljenja z metforminom in sitagliptinom, s titriranjem odmerka. Začeli so s 100 mg odmerkom in ga pri bolnikih, ki so potrebovali dodaten nadzor glikemije, imeli primerno glomerulno filtracijo in dobro prenašali 100 mg odmerek kanagliflozina, titrirali do 300 mg v začetku 6. tedna (Preglednica 5). Rezultati pri titriranju odmerkov kanagliflozina v primerjavi s placebo so bili klinično pomembni in statistično značilni ($p < 0,001$) pri urejanju glikemije, vključno z urejanjem HbA_{1c} in glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti ter statistično značilno boljši ($p < 0,001$) v odstotku bolnikov, ki so dosegli raven HbA_{1c} < 7%. Poleg tega so pri bolnikih opazili zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi s placebo.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz s placebo nadzorovanih kliničnih študij^a

Dvotirno zdravljenje z metforminom (26 tednov)			
	kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA_{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,94	7,95	7,96
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,79	-0,94	-0,17

razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	45,5	57,8	29,8
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	88,7	85,4	86,7
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-3,7	-4,2	-1,2
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trotirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino (26 tednov)			
	kanagliflozin + metformin in sulfonilsečnina		placebo + metformin in sulfonilsečnina (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
HbA_{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,13	8,13	8,12
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,85	-1,06	-0,13
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	43,2	56,6	18,0
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	93,5	93,5	90,8
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,1	-2,6	-0,7
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Dodatno zdravljenje pri zdravljenju z insulinom^d (18 tednov)			
	kanagliflozin + insulin		placebo + insulin (n = 565)
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	
HbA_{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,33	8,27	8,20
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,63	-0,72	0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	19,8	24,7	7,7
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	96,9	96,7	97,7
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-1,8	-2,3	0,1
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (97,5% IZ)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

Trotirno zdravljenje z metforminom in s sitagliptinom^e (26 tednov)		
	kanagliflozin + metformin in sitagliptin (n = 107)	placebo + metformin in sitagliptin (n = 106)
HbA_{1c} (%)		
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,53	8,38
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,91	-0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-0,89 ^b (-1,9; -0,59)	
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	32 ^f	12
glukoza v plazmi na tešče (mg/dl)		
izhodiščna (povprečna) vrednost	186	180
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-30	-0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)	
telesna masa		
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	93,8	89,9
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-3,4	-1,6
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)	

^a populacija, ki so jo nameravali zdraviti (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji pred prejemom nujnih zdravil v primeru hipoglikemije

^b p < 0,001 v primerjavi s placebom

^c N/A - navedba ni smiselna

^d kanagliflozin kot dodatek k zdravljenju z insulinom (skupaj z drugimi antihiperглиkemičnimi zdravili ali brez njih)

^e 100 mg kanagliflozina s povečanjem odmerka na 300 mg

^f p < 0,01 v primerjavi s placebom

^g 90,7% osebam s kanagliflozinom so odmerek povečali na do 300 mg

Poleg zgoraj prikazanih študij so izvedli še 18-tedensko podštudijo z dvotirnim zdravljenjem s sulfonilsečnino in 26-tedensko študijo s trotirnim zdravljenjem z metforminom in pioglitazonom, katerih rezultati glede učinkovitosti zdravila pri urejanju glikemije so večinoma primerljivi z rezultati drugih študij.

V usmerjeni študiji so dokazali, da je sočasna uporaba kanagliflozina v odmerku 50 mg oziroma 150 mg dvakrat na dan v okviru dvotirnega zdravljenja z metforminom povzročila klinično pomembne in statistično značilne rezultate nadzora glikemije v primerjavi s placebom, vključno z odstotkom bolnikov, ki so dosegli HbA_{1c} < 7%, spremembo koncentracije glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti in zmanjšanjem telesne mase, kot je prikazano v preglednici 6.

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti kanagliflozina, pri odmerjanju dvakrat na dan v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah^a

	kanagliflozin		placebo (n = 93)
	50 mg dvakrat na dan (n = 93)	150 mg dvakrat na dan (n = 93)	
HbA_{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,63	7,53	7,66

sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,45	-0,61	-0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
% bolnikov, ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	90,59	90,44	90,37
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,8	-3,2	-0,6
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a populacija, ki so jo nameravali zdraviti (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji

^b p < 0,001 v primerjavi s placebom

^c N/A - navedba ni smiselna

^d p = 0,013 v primerjavi s placebom

Študije nadzorovane z učinkovino

Kanagliflozin so primerjali z glimepiridom v okviru dvotirnega zdravljenja z metforminom, s sitagliptinom v okviru trotirnega zdravljenja z metforminom in s sulfonilsečnino (Preglednica 7). 100 mg kanagliflozina je v kombinaciji z metforminom povzročilo podobno znižanje odstotka HbA_{1c} od izhodišča kot glimepirid, odmerek 300 mg pa večje znižanje odstotka HbA_{1c} od izhodišča kot glimepirid (p < 0,05), kar dokazuje neinferiornost kanagliflozina. Do najmanj ene hipoglikemije v 52 tednih zdravljenja je prišlo pri manjšem deležu bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan (5,6%) oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan (4,9%), kot pri zdravljenju z glimepiridom (34,2%). V študiji, v kateri so primerjali odmerek 300 mg kanagliflozina enkrat na dan z odmerkom 100 mg sitagliptina pri trotirnem zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino, so dokazali neinferiornost (p < 0,05) kanagliflozina in superiorno zmanjšanje odstotka HbA_{1c} (p < 0,05) v primerjavi s sitagliptinom. Pogostnost hipoglikemij pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan je bila 40,7%, pri uporabi 100 mg sitagliptina pa 43,2%. Poleg tega so opazili tudi pomembno zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z glimepiridom in s sitagliptinom.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti iz kliničnih študij nadzorovanih z učinkovino

V primerjavi z glimepiridom pri dvotirnem zdravljenju z metforminom (52 tednov)			
	kanagliflozin + metformin		glimepirid (s titracijo) + metformin (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA_{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,78	7,79	7,83
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,82	-0,93	-0,81
razlika v primerjavi z glimepiridom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	86,8	86,6	86,6
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-4,2	-4,7	1,0
razlika v primerjavi z glimepiridom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c

V primerjavi s sitagliptinom pri tretirnem zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino (52 tednov)		
	kanagliflozin 300 mg + metformin in sulfonilsečnina (n = 377)	sitagliptin 100 mg + metformin in sulfonilsečnina (n = 378)
HbA_{1c} (%)		
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,12	8,13
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-1,03	-0,66
razlika v primerjavi s sitagliptinom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli raven HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
telesna masa		
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	87,6	89,6
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,5	0,3
razlika v primerjavi s sitagliptinom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a populacija z namenom zdravljenja (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji pred prejemanjem nujnih zdravil v primeru hipoglikemije

^b p < 0,05

^c N/A: navedba ni smiselna

^d p < 0,001

Začetno kombinirano zdravljenje kanagliflozina in metformina

Kanagliflozin so ocenjevali v kombinaciji z metforminom kot začetno kombinirano zdravljenje pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih diete in gibanje niso bile uspešne. Pri uporabi 100 mg in 300 mg odmerkov kanagliflozina v kombinaciji z metforminom XL je bilo izboljšanje v HbA_{1c} statistično značilno večje kot v primerjavi z ustreznimi odmerki kanagliflozina v monoterapiji (100 mg in 300 mg) ali pa z odmerki metformina XL v monoterapiji (Preglednica 8).

Preglednica 8: Rezultati 26-tedenske aktivne, nadzorovane študije začetnega kombiniranega zdravljenja kanagliflozina in metformina*

Parameter učinkovitosti	metformin XR (n = 237)	kanagliflozin 100 mg (n = 237)	kanagliflozin 300 mg (n = 238)	kanagliflozin 100 mg + metformin XR (n = 237)	kanagliflozin 300 mg + metformin XR (n = 237)
HbA_{1c} (%)					
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78

razlika v primerjavi s 100 mg kanagliflozina (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ) [†]				-0,40 [‡] (-0,59; -0,21)	
razlika v primerjavi s 300 mg kanagliflozina (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ) [†]					-0,36 [‡] (-0,56; -0,17)
razlika v primerjavi z metforminom XL (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ) [†]		-0,06 [‡] (-0,26; 0,13)	-0,11 [‡] (-0,31; 0,08)	-0,46 [‡] (-0,66; -0,27)	-0,48 [‡] (-0,67; -0,28)
bolniki (%), ki so dosegli raven HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
telesna masa					
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% spremembe od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
razlika v primerjavi z metforminom XL (prilagojena povprečna vrednost) (95-odstotni IZ) [†]		-0,9 ^{§§} (-1,6; -0,2)	-1,8 [§] (-2,6; -1,1)	-1,4 [‡] (-2,1; -0,6)	-2,1 [‡] (-2,9; -1,4)

* populacija z namenom zdravljenja

[†] najmanjša kvadratna vrednost, prilagojena sospremenljivkam, vključno z izhodišnimi vrednostmi in stratifikacijskim faktorjem

[‡] prilagojen p = 0,001

[§] prilagojen p < 0,01

^{§§} prilagojen p < 0,05

Posebne skupine bolnikov

V treh študijah, ki so jih izvajali pri posebnih skupinah bolnikov (pri starejših bolnikih, pri bolnikih z eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 50 ml/min/1,73 m² in pri bolnikih s tveganjem oziroma s povečanim tveganjem za kardiovaskularne bolezni), so kanagliflozin dodali k stabilni shemi zdravljenja sladkorne bolezni posameznega bolnika (dieti, monoterapiji ali kombinaciji zdravil).

Starostniki

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je trajala 26 tednov je bilo skupno vključenih 714 bolnikov, starih od ≥ 55 do ≤ 80 let (227 bolnikov je bilo starih od 65 do < 75 let, 46 bolnikov je bilo starih od 75 do < 80 let), njihova glikemija ni bila ustrezno urejena z dotodanjim načinom zdravljenja sladkorne bolezni (z antihiperглиkemičnimi zdravili in/ali dieto ter telesno dejavnostjo). Pri bolnikih so opazili statistično značilno ($p < 0,001$) spremembo odstotka HbA_{1c} od izhodiščne vrednosti glede na placebo za -0,57% oziroma -0,70% pri uporabi odmerka 100 mg oziroma 300 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Bolniki z eGRF od 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m²

V analizi združenih podatkov bolnikov (N = 721) z izhodiščno eGRF od 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² so ugotovili klinično pomembno zmanjšanje v HbA_{1c} pri kanagliflozinu v primerjavi s placebom, in sicer za -0,47% pri 100 mg in za -0,52% pri 300 mg. Pri bolnikih z izhodiščnim eGRF od 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m², zdravljenih s kanagliflozinom v odmerkih 100 mg in 300 mg so opazili povprečno izboljšanje v spremembi odstotka telesne mase v primerjavi s placebom za -1,8% oziroma -2,0%.

Večina bolnikov z izhodiščnim eGRF od 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² je prejela insulin in/ali sulfonilsečnino (85% [614/721]). Skladno s pričakovanim povečanjem hipoglikemij, kadar je bilo zdravilo, ki ga ne povezujejo s hipoglikemijo dodano k insulinu in/ali sulfonilsečnini, so opazili povečanje primerov/dogodkov hipoglikemije tudi, kadar je bil k insulinu in/ali sulfonilsečnini dodan kanagliflozin (glejte poglavje 4.8).

Glukoza v plazmi na tešče

V štirih s placebom nadzorovanih študijah je kanagliflozin v monoterapiji ali kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z enim ali dvema peroralnima antihiperглиkemičnima zdraviloma povzročil povprečno spremembo koncentracije glukoze v plazmi na tešče glede na placebo od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in od -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Navedena znižanja so se ohranila v celotnem obdobju zdravljenja in so dosegala skoraj največji obseg po prvem dnevu zdravljenja.

Koncentracije glukoze po obroku

Po stimulaciji z mešanim obrokom je kanagliflozin v monoterapiji ali kot dodatno zdravilo v kombinaciji z enim ali dvema peroralnima antihiperглиkemičnima zdraviloma zmanjšal koncentracije glukoze v krvi po obroku (PPG- postprandial glucose) od izhodišča v primerjavi s placebom za -1,5 mmol/l do -2,7 mmol/l pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in za -2,1 mmol/l do -3,5 mmol/l pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Kanagliflozin je znižal koncentracijo glukoze pred obrokom in zmanjšal obseg nihanj koncentracij glukoze po obroku.

Telesna masa

Kanagliflozin kot dodatno zdravilo v okviru dvotirnega ali trotirnega zdravljenja z metforminom je v odmerku 100 mg oziroma 300 mg enkrat na dan po 26 tednih povzročil statistično značilno odstopno zmanjšanje telesne mase v primerjavi s placebom. V dveh 52-tedenskih aktivno nadzorovanih študijah, v katerih so kanagliflozin primerjali z glimepiridom oziroma s sitagliptinom, je 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z metforminom povzročilo trajno in statistično značilno zmanjšanje telesne mase s povprečno spremembo odstotka telesne mase -4,2% oziroma -4,7% v primerjavi z uporabo kombinacije glimepirida in metformina (1,0%). 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino je v povprečju spremenilo telesno maso za -2,5% v primerjavi s sitagliptinom v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino (za 0,3%).

Pri podskupini bolnikov (n = 208), ki je bila del aktivno nadzorovane študije dvotirnega zdravljenja z metforminom, so bolnikom opravili preiskavo z metodo DEXA (DEXA - Dual Energy X-ray densitometry) in opravili računalniško tomografijo trebuha za oceno sestave telesa. Rezultati so

pokazali, da je približno dve tretjini zmanjšanja telesne mase ob uporabi kanagliflozina mogoče pripisati izgubi telesne maščobe, pri čemer je bila količina izgubljene visceralne maščobe približno enaka količini podkožne trebušne maščobe. 211 bolnikov iz klinične študije s starejšimi bolniki je sodelovalo v podskupini, v kateri so bolnikom analizirali sestavo telesa z metodo DEXA. Analiza je pokazala, da je v primerjavi s placebom približno dve tretjini zmanjšanja telesne mase zaradi kanagliflozina mogoče pripisati izgubi telesne maščobe. Pomembnih sprememb kostne gostote v trabekularni in kortikalni kostnini ni bilo.

Krvni tlak

V s placebom nadzorovanih študijah je zdravljenje s kanagliflozinom v odmerku 100 mg oziroma 300 mg povzročilo povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka za -3,9 mmHg oziroma za -5,3 mmHg v primerjavi s placebom (-0,1 mmHg), manj pa je zdravljenje vplivalo na diastolični krvni tlak s povprečnimi spremembami pri uporabi kanagliflozina 100 mg oziroma 300 mg -2,1 mmHg in -2,5 mmHg v primerjavi s placebom (-0,3 mmHg). Pri tem ni prišlo do opazne spremembe srčne frekvenca.

Bolniki z izhodiščno koncentracijo HbA_{1c} od > 10% do ≤ 12%

V podštudiji pri bolnikih z izhodiščnimi koncentracijami HbA_{1c} od > 10% do ≤ 12% je zdravljenje s kanagliflozinom v monoterapiji povzročilo znižanje vrednosti HbA_{1c} od izhodiščne (brez prilagajanja na placebo) za -2,13% in za -2,56% pri uporabi kanagliflozina 100 mg oziroma 300 mg.

Kardiovaskularni izidi v programu CANVAS

Učinek kanagliflozina na pojav kardiovaskularnih dogodkov pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z ugotovljeno kardiovaskularno boleznijo ali s povečanim tveganjem za razvoj kardiovaskularne bolezni (s prisotnima najmanj dvema kardiovaskularnima dejavnikoma tveganja), so ocenili v programu CANVAS (z integrirano analizo združenih podatkov študij CANVAS in CANVAS-R). Gre za multicentrični, mednarodni, randomizirani, dvojno slepi študiji z vzporedno primerjavo zdravljenih skupin, ki imata med seboj podobne vključitvene in izključitvene kriterije in zajemata podobni populaciji bolnikov. V programu CANVAS so primerjali tveganje za pojav pomembnega kardiovaskularnega neželenega dogodka (MACE, *Major Adverse Cardiovascular Event*), ki ga sestavljajo kardiovaskularna smrt, preživetje miokardnega infarkta in preživetje možganske kapi, in sicer so primerjali tveganje pri uporabi kanagliflozina s tveganjem pri uporabi placeba poleg osnovnega zdravljenja v okviru standardne oskrbe pri sladkorni bolezni in aterosklerotični kardiovaskularni bolezni.

V študiji CANVAS so bili preiskovanci v razmerju 1:1:1 randomizirani na prejemanje 100 mg kanagliflozina, 300 mg kanagliflozina ali placebo. V študiji CANVAS-R so bili preiskovanci v razmerju 1:1 randomizirani na prejemanje 100 mg kanagliflozina ali na placebo, po 13. tednu pa je bilo dovoljeno titriranje odmerka do 300 mg (na osnovi prenašanja in glikemičnih potreb). Sočasno odmerjanje antidiabetikov in zdravil za aterosklerozo so smeli prilagoditi skladno z načeli standardne oskrbe pri teh dveh boleznih.

Skupno so zdravili 10.134 bolnikov (4.327 v študiji CANVAS in 5.807 v študiji CANVAS-R; skupaj 4.344 bolnikov z naključno dodeljenim prejemanjem placeba in 5.790 s prejemanjem kanagliflozina) s povprečnim trajanjem izpostavljenosti 149 tednov (v študiji CANVAS v povprečju 223 tednov, v študiji CANVAS-R pa 94 tednov). Podatke o vitalnem statusu so v okviru obeh študij pridobili pri 99,6% preiskovancev. Povprečna starost je bila 63 let, 64% je bilo moških. Šestinšestdeset odstotkov preiskovancev je imelo v anamnezi ugotovljeno kardiovaskularno bolezen, pri čemer jih je imelo 56% v anamnezi koronarno bolezen, 19% cerebrovaskularno bolezen in 21% bolezen perifernega žilja, 14% pa jih je imelo v anamnezi srčno popuščanje.

Povprečna koncentracija HbA_{1c} ob izhodišču je bila 8,2%, povprečno trajanje sladkorne bolezni pa je bilo 13,5 let.

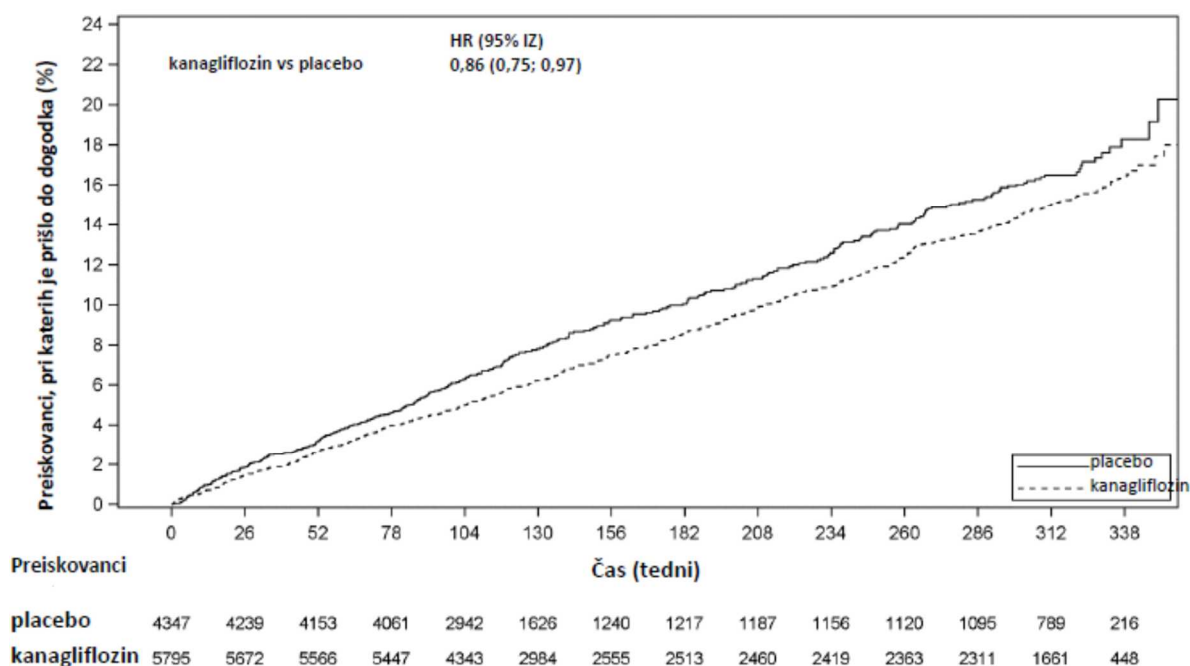
Ob izhodišču je imelo normalno ali blago zmanjšano ledvično funkcijo 80% bolnikov, zmerno zmanjšano ledvično funkcijo pa 20% bolnikov (s povprečno eGFR 77 ml/min/1,73 m²). Ob izhodišču so bolniki prejeli enega ali več antidiabetičnih zdravil, vključno z metforminom (77%), insulinom (50%) in sulfonilsečnino (43%).

Primarni opazovani dogodek v programu CANVAS je bil čas do prvega pojava pomembnega kardiovaskularnega neželenega dogodka (MACE). Sekundarna opazovana dogodka s sekvenčnim pogojnim testiranjem hipotez sta bila umrljivost iz kateregakoli vzroka in kardiovaskularna umrljivost.

Po združenih podatkih bolnikov iz skupin s kanagliflozinom (združena analiza za kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg in kanagliflozin s titriranjem odmerka s 100 mg na 300 mg) je bila pri teh bolnikih stopnja pogostosti pomembnih kardiovaskularnih neželenih dogodkov manjša kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: 2,69 v primerjavi s 3,15 bolniki na 100 bolnikov-let (razmerje ogroženosti v tej združeni analizi: 0,86; 95-odstotni IZ (0,75, 0,97)).

Na osnovi Kaplan-Meierjeve krivulje, ki prikazuje prvi pojav pomembnega kardiovaskularnega neželenega dogodka, so zmanjšano pogostnost pojavljanja pomembnih kardiovaskularnih neželenih dogodkov v skupinah s kanagliflozinom opazili že v 26. tednu, razlika pa se je ohranila tudi v nadaljevanju študije (glejte sliko 1).

Slika 1: Čas do prvega pojava pomembnega kardiovaskularnega neželenega dogodka

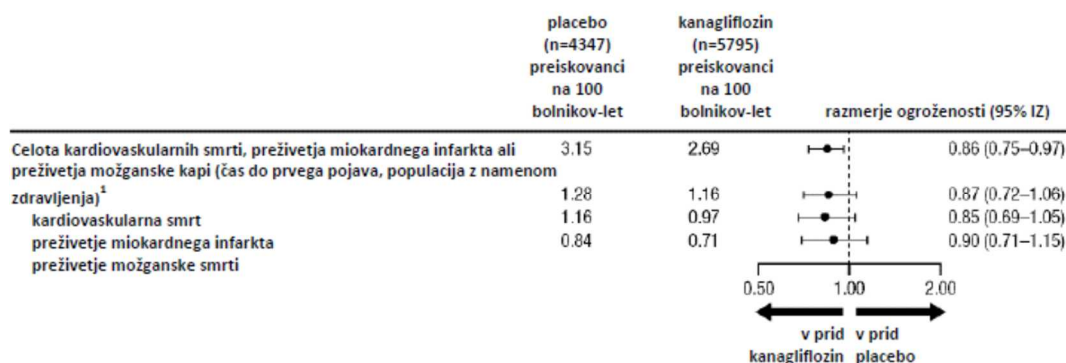


HR: razmerje ogroženosti

2.011 bolnikov je imelo eGFR od 30 do < 60 ml/min/1,73 m². Ugotovitve glede pojavljanja pomembnih kardiovaskularnih neželenih dogodkov v tej podskupini so se ujemale z ugotovitvami pri celotni populaciji.

Vsak od neželenih dogodkov v okviru pomembnih kardiovaskularnih neželenih dogodkov je pozitivno prispeval k skupnemu razmerju ogroženosti, kot je prikazano na sliki 2. Rezultati pri uporabi odmerka 100 mg in pri uporabi odmerka 300 mg kanagliflozina se ujemajo z rezultati pri skupinah bolnikov s kombinacijo obeh odmerkov.

Slika 2: Učinek zdravljenja na primarni sestavljeni opazovani dogodek in na posamezne neželene dogodke, ki ga sestavljajo



¹ vrednost p za superiornost (2-stranski test) = 0,0158.

Umrljivost iz katerega koli vzroka

V združeni skupini bolnikov s kanagliflozinom je bilo razmerje ogroženosti za umrljivost iz kateregakoli vzroka v primerjavi s placebom 0,87 (0,74, 1,01).

Srčno popuščanje, zaradi katerega je potreben sprejem v bolnišnico

Kanagliflozin je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za srčno popuščanje, zaradi katerega je potreben sprejem v bolnišnico (razmerje ogroženosti: 0,67; 95-odstotni IZ (0,52, 0,87)).

Opazovani dogodki v povezavi z delovanjem ledvic

V programu CANVAS je bilo razmerje ogroženosti za čas do prvega ovrednotenega dogodka nefropatije (podvojitve koncentracije serumskega kreatinina, potreba po zamenjavi ledvic in smrt zaradi odpovedi ledvic) 0,53 (95% IZ: 0,33; 0,84) za kanagliflozin (0,15 dogodkov na 100 bolnikov-let) v primerjavi s placebom (0,28 dogodkov na 100 bolnikov-let). Kanagliflozin je pri bolnikih z normalno ali mikro albuminurijo tudi za 25,8% zmanjšal napredovanje albuminurije v primerjavi s placebom, kjer je bila 29,2% (razmerje ogroženosti 0,73; 95% IZ: 0,6; 0,79).

Uporabo kanagliflozina 100 mg so preučevali tudi pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično boleznijo ledvic z ocenjeno glomerulno filtracijo (eGFR) od 30 do < 90 ml/min/1,73 m² in albuminurijo (od > 33,9 do 565,6 mg/mmol kreatinina). O uporabi fiksne kombinacije kanagliflozina in metformina pri tej skupini bolnikov ni na voljo nobenih podatkov.

Metformin

V prospektivni randomizirani študiji sladkorne bolezni (UKPDS - UK Prospective Diabetes Study) so ugotovili dolgoročno korist intenzivnega urejanja glikemije pri sladkorni bolezni tipa 2. Za bolnike s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom po neuspešnem zdravljenju samo z dieto, je analiza rezultatov pokazala:

- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli zaplet sladkorne bolezni v skupini z metforminom (29,8 dogodka/1.000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto (43,3 dogodka/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0023$, in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom (40,1 dogodka/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0034$;
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodka /1.000 bolnikov-let, samo dieta: 12,7 dogodka/1.000 bolnikov-let, $p = 0,017$;

- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za celokupno umrljivost: skupina z metforminom 13,5 dogodka/1.000 bolnikov-let v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto, 20,6 dogodka/1.000 bolnikov-let ($p = 0,011$) in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino ali samo z insulinom, 18,9 dogodka/1.000 bolnikov-let ($p = 0,021$);
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1.000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,01$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Vokanamet za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri sladkorni bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Vokanamet

S študijami bioekvivalence pri zdravih osebah so dokazali, da so kombinirane tablete zdravila Vokanamet jakosti 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg in 150 mg/1.000 mg bioekvivalentne sočasnemu odmerjanju ustreznih odmerkov kanagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

Odmerjanje zdravila Vokanamet 150 mg/1.000 mg skupaj s hrano ni vplivalo na celotno izpostavljenost kanagliflozinu. Pri odmerjanju skupaj s hrano se AUC metformina ni spremenila, povprečna najvišja koncentracija metformina pa se je znižala za 16%. Pri obeh sestavinah so po hranjenju opažali podaljšan čas do najvišje koncentracije v plazmi (2 uri za kanagliflozin in 1 ura za metformin). Navedene spremembe po vsej verjetnosti niso klinično pomembne. Za metformin je priporočeno jemanje ob obroku za zmanjšanje pogostosti gastrointestinalnih neželenih učinkov, zato tudi za zdravilo Vokanamet velja priporočilo jemanja ob obroku, s čimer se zmanjša možnost, da bi zdravilo slabo prenašali zaradi vsebnosti metformina.

Kanagliflozin

Farmakokinetika kanagliflozina je v bistvu enaka pri zdravih osebah in pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri zdravih osebah je po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg oziroma 300 mg prišlo do hitre absorpcije kanagliflozina, pri čemer je do najvišje koncentracije v plazmi prišlo 1 do 2 uri po odmerjanju (mediana vrednost T_{max}). Najvišja koncentracija kanagliflozina v plazmi (C_{max}) in njegova AUC sta se povečevali sorazmerno z odmerkom v okviru odmerjanja od 50 mg do 300 mg. Navidezni končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) (izražen kot povprečna vrednost \pm standardna deviacija) je bil $10,6 \pm 2,13$ ure oziroma $13,1 \pm 3,28$ ure pri odmerku 100 mg oziroma 300 mg. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo po 4 do 5 dneh odmerjanja 100 mg do 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Farmakokinetika kanagliflozina ni odvisna od časa odmerjanja, po večkratnih odmerkih 100 mg in 300 mg pa je prišlo do kopičenja kanagliflozina v plazmi v obsegu do 36%.

Absorpcija

Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost kanagliflozina je približno 65%. Sočasno odmerjanje kanagliflozina z obrokom, ki vsebuje veliko maščob, ni vplivalo na farmakokinetiko kanagliflozina, zato je kanagliflozin mogoče jemati s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Pri zdravih osebah je bil povprečen volumen porazdelitve kanagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja (V_d) po enkratni intravenski infuziji 83,5 litrov, kar kaže na obsežno porazdelitev v tkivih. Kanagliflozin se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (v 99%), večinoma na albumine. Vezava

na beljakovine ni odvisna od koncentracije kanagliflozina v plazmi. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter vezava na beljakovine v plazmi ni pomembno spremenjena.

Biotransformacija

O-glukuronidacija je glavna presnovna pot izločanja kanagliflozina, in sicer večinoma poteka z encimoma UGT1A9 in UGT2B4, pri čemer nastaneta dva neaktivna O-glukuronidna presnovka. Obseg z encimom CYP3A4 posredovanega (oksidativnega) metabolizma kanagliflozina pri ljudeh je majhen (znaša približno 7%).

V *in vitro* študijah kanagliflozin pri odmerkih, višjih od terapevtskih, ni niti zaviral izoencimov citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ali CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, niti induciral CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* niso opazili klinično pomembnega učinka na CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po odmerjanju enkratnega s [¹⁴C] označenega peroralnega odmerka kanagliflozina zdravim osebam so 41,5% danega radioaktivnega odmerka prestregli v blatu v obliki kanagliflozina, 7,0% v obliki hidrosilirane metabolita in 3,2% v obliki O-glukuronidnega presnovka. Obseg enterohepatične cirkulacije kanagliflozina je zanemarljiv.

Približno 33% danega radioaktivno označenega odmerka se je izločilo z urinom, največ v obliki O-glukuronidnih presnovkov (30,5%). V urinu se je izločil manj kot 1% odmerka nespremenjenega kanagliflozina. Ledvični očistek pri odmerkih 100 mg in 300 mg je znašal od 1,30 ml/min do 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je učinkovina z majhnim očistkom, saj je njegov povprečni sistemski očistek pri zdravih osebah po intravenskem odmerjanju približno 192 ml/min.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

V odprti študiji s posameznimi odmerki so ocenjevali farmakokinetične lastnosti kanagliflozina v odmerku 200 mg pri osebah z različnimi stopnjami okvare ledvic (po klasifikaciji glede na očistek kreatinina po Cockcroft-Gaultovi enačbi) v primerjavi z zdravimi osebam. V študijo je bilo vključenih 8 oseb z normalno ledvično funkcijo (z očistkom kreatinina ≥ 80 ml/min), 8 oseb z blago okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 50 ml/min do < 80 ml/min), 8 oseb z zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 30 ml/min do < 50 ml/min), 8 oseb s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 30 ml/min) in 8 oseb s končno ledvično odpovedjo (KLO), ki so se zdravili s hemodializo.

Največja koncentracija (C_{max}) kanagliflozina je bila zmerno zvečana pri bolnikih z blago, z zmerno oziroma s hudo okvaro ledvic, in sicer za 13%, za 29% oziroma za 29%, pri bolnikih, ki so se zdravili s hemodializo, pa ni bila zvečana. Pri bolnikih z blago, z zmerno oziroma s hudo okvaro ledvic je bila AUC kanagliflozina v plazmi povečana za približno 17%, 63% oziroma 50% v primerjavi z zdravimi osebam, AUC bolnikov s končno ledvično odpovedjo pa je bila podobna AUC pri zdravih osebah.

Kanagliflozin se pri hemodializi odstrani v zanemarljivo majhnem obsegu.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) oziroma z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) so po enkratnem odmerku 300 mg kanagliflozina vrednosti geometričnega povprečja C_{max} kanagliflozina znašale 107% oziroma 96% teh vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo, geometrično povprečje AUC $_{\infty}$ kanagliflozina pa je znašalo 110% oziroma 111% te vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo.

Navedene razlike ne veljajo za klinično pomembne.

Starostniki (≥ 65 let)

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize starost ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko kanagliflozina (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

V pediatrični študiji faze 1 so preučevali farmakokinetiko in farmakodinamiko kanagliflozina pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih ≥ 10 do < 18 let. Farmakokinetični in farmakodinamični odgovori so bili skladni z odgovori, ki so jih opazili pri odraslih preiskovancih.

Druge posebne populacije

Farmakogenetika

UGT1A9 in UGT2B4 sta podvržena genetskemu polimorfizmu. Pri analizi združenih kliničnih podatkov so opazili povečanja v AUC kanagliflozina pri nosilcih UGT1A9*1/*3 za 26% in pri nosilcih UGT2B4*2/*2 za 18%. Ni pričakovano, da bi bila ta povečanja izpostavljenosti kanagliflozinu klinično pomembna. Verjetno je učinek večji, če je posameznik homozigot (UGT1A9*3/*3, pogostnost $< 0,1\%$), vendar tega niso preiskovali.

Po podatkih analize populacijske farmakokinetike spol, rasa/etnična pripadnost in indeks telesne mase niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko kanagliflozina.

Metformin

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji tablete z metforminijevim kloridom je C_{max} dosežen po približno 2,5 ure (T_{max}). Pri zdravih odraslih je absolutna biološka uporabnost 500 miligramske oziroma 850-miligramske tablete z metforminijevim kloridom približno 50-60%. Po peroralnem odmerjanju je neabsorbirani delež v blatu znašal 20-30%.

Po peroralnem odmerjanju je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna.

Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja dosežejo koncentracije v plazmi stanje dinamičnega ravnovesja v 24-48 urah, in so večinoma manjše od $1 \mu\text{g/ml}$. V nadzorovanih kliničnih študijah C_{max} tudi pri najvišjih odmerkih ni presegal $5 \mu\text{g/ml}$.

Hrana nekoliko upočasni absorpcijo metformina in zmanjša njen obseg. Po zaužitju 850-miligramske tablete je bila največja koncentracija v plazmi manjša za 40%, AUC za 25%, čas do največje koncentracije v plazmi pa daljši za 35 minut. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Porazdelitev

Obseg vezave na plazemske proteine je zanemarljiv. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi, nastopi pa ob približno istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni predelek porazdelitve. Povprečni V_d je znašal 63-276 litrov.

Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je $> 400 \text{ ml/min}$, kar kaže, da se metforminijev klorid izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ur.

Če je delovanje ledvic moteno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem očistka kreatinina, zato je razpolovni čas izločanja podaljšan, kar povzroči zvečane koncentracije metformina v plazmi.

Pediatrična populacija

Študija z enkratnim odmerkom: Po enkratnem odmerku 500 mg metforminijevega klorida je bil farmakokinetični profil pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri zdravih odraslih.

Študija večkratnih odmerkov: Podatki se nanašajo na eno študijo. Po večkratnem odmerjanju 500 mg dvakrat na dan 7 dni je bil pri pediatričnih bolnikih C_{max} manjši za 33%, AUC_{0-t} pa za 40% v primerjavi z vrednostmi pri odraslih s sladkorno boleznijo, ki so prejeli večkratne odmerke 500 mg dvakrat na dan 14 dni. Te ugotovitve nimajo večjega kliničnega pomena, ker je treba odmerek vedno prilagoditi glede na urejenost glikemije pri posameznemu bolniku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kanagliflozin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri izpostavljenostih, ki so do 19-krat presegale izpostavljenosti pri ljude, pri največjem priporočenem odmerku (MRHD-Maximum Recommended Human Dose) pri podganah kanagliflozin ni imel učinka na plodnost in zgodnji razvoj zarodka.

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah, so pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 73-krat in 19-krat večje od kliničnih pri odmerkih 100 mg in 300 mg, opazili zakasnitev osifikacije metatarzalnih kosti. Ali lahko zakasnitve osifikacije pripišemo vplivu kanagliflozina na homeostazo kalcija, ki so ga opazili pri odraslih podganah, ni znano.

Kanagliflozin, ki so ga v študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja dajali samicam od 6. dneva brejosti do 20. dneva laktacije, je v odmerkih > 30 mg/kg/dan, ki so bili toksični za samico ($\geq 5,9$ -krat večja izpostavljenost, kot pri ljudeh pri MHRD) povzročil zmanjšano telesno maso mladičev moškega in ženskega spola. Pri samicah je bila toksičnost omejena na zmanjšano pridobivanje telesne mase.

Študija pri podganjih mladičih, ki so jim dajali kanagliflozin od 1. do 90. dne po skotitvi, ni pokazala povečane občutljivosti v primerjavi z učinki, ki so jih opazili pri odraslih podganah. Pri izpostavljenostih, ki so 2,4-krat in 0,6-krat presegale klinične izpostavljenosti pri odmerkih 100 mg in 300 mg so opazili razširjenje ledvičnega meha, pri čemer niso opazili učinka te spremembe (NOEL-No Observed Effect Level). Opisana sprememba se v 1-mesečnem obdobju brez jemanja zdravila ni popolnoma izboljšala. Opažene spremembe na ledvicah podganjih mladičev lahko najverjetneje pripišemo zmanjšani sposobnosti razvijajočih se ledvic podgan, da izločijo s kanagliflozinom povzročene povečane količine urina, saj funkcionalni razvoj podganjih ledvic poteka še v 6. tednu starosti.

V dvoletni študiji kanagliflozin pri odmerjanju 10, 30 ali 100 mg/kg ni povečal pogostnosti pojavljanja tumorjev pri mišjih samcih in samicah. Najvišji odmerek 100 mg/kg predstavlja do 14-kratnik kliničnega odmerka 300 mg glede na izpostavljenost zdravilu (AUC). Kanagliflozin je v vseh preskušanih odmerkih (10, 30 in 100 mg/kg) povečal pogostnost tumorja Leydigovih celic v modih pri podganjih samcih, pri čemer najnižji odmerek 10 mg/kg predstavlja približno 1,5-kratnik kliničnega odmerka 300 mg glede na izpostavljenost zdravilu (AUC). Višji odmerki kanagliflozina (100 mg/kg) so pri podganjih samcih in samicah povečali pogostnost feokromocitoma in tumorjev ledvičnih tubulov. Glede na AUC izpostavljenosti zdravilu je odmerek brez opaženega učinka (NOEL) 30 mg/kg/dan za feokromocitom in tumorje ledvičnih tubulov predstavljal približno 4,5-krat večjo izpostavljenost zdravilu kot klinični odmerek 300 mg. Na podlagi izsledkov predkliničnih in kliničnih

mehanističnih študij velja, da so tumorji Leydigovih celic, tumorji ledvičnih tubulov in feokromocitomi specifični za podgane. Kaže, da do tumorjev ledvičnih tubulov in feokromocitomov, ki jih pri podganah povzroča kanagliflozin, prihaja zaradi malabsorpcije ogljikovih hidratov, do katere pride zaradi zaviralnega delovanja kanagliflozina na črevesni prenašalec SGLT1 v črevesju podgan. Izsledki mehanističnih kliničnih študij pri odmerkih kanagliflozina, ki do 2-krat presegajo najvišji priporočeni klinični odmerek, ne kažejo, da bi pri ljudeh prihajalo do malabsorpcije ogljikovih hidratov. Tumorji Leydigovih celic so povezani zvišanjem koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), kar je že znan mehanizem tvorbe tumorja Leydigovih celic pri podganah. V 12-tedenski klinični študiji se pri bolnikih moškega spola, ki so prejeli kanagliflozin, koncentracija LH brez stimulacije ni zvišala.

Metformin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Ocena tveganja za okolje: Klinična uporaba obeh učinkovin zdravila Vokanamet, kanagliflozina in metformina, predvidoma ne vpliva na okolje.

Kanagliflozin/metformin

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah je uporaba samo metformina (300 mg/kg/dan) preprečila zakostenevanje oziroma povzročila nepopolno zakostenevanje, medtem ko samostojna uporaba kanagliflozina (60 mg/kg/dan) ni imela nobenega učinka. Pri odmerjanju kombinacije kanagliflozin/metformin v odmerku 60/300 mg/kg/dan (pri izpostavljenosti, ki je bila 11-krat oziroma 13-krat večja od klinične izpostavljenosti kanagliflozinu oziroma metforminu pri odmerkih 300/2.000 mg) so bili učinki bolj izraženi kot pri uporabi samo metformina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete:

makrogol 3350
polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

makrogol 3350
polivinilalkohol
smukec

titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete

makrogol 3350
polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

makrogol 3350
polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko, indukcijsko zataljeno folijo in sušilnim sredstvom.

Plastenka vsebuje 20 ali 60 filmsko obloženih tablet.

Velikosti pakiranj:

1 x 20 filmsko obloženih tablet

1x 60 filmsko obloženih tablet

Skupno pakiranje vsebuje 180 (3 x 60) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

EU/1/14/918/001 (20 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/002 (60 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/003 (180 filmsko obloženih tablet)

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

EU/1/14/918/004 (20 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/005 (60 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/006 (180 filmsko obloženih tablet)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete

EU/1/14/918/007 (20 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/008 (60 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/009 (180 filmsko obloženih tablet)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

EU/1/14/918/010 (20 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/011 (60 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/012 (180 filmsko obloženih tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. april 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 18. december 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
kanagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta
20 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg - 20 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg - 60 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg - 20 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg - 60 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1.000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1.000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
kanagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta
20 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg - 20 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg - 60 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg - 20 filmsko obloženih tablet)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg - 60 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**NALEPKA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI OBSEGA 3 POSAMEZNA PAKIRANJA
(VKLJUČNO S PODATKI V MODREM OKENCU)**

1. IME ZDRAVILA

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
kanagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 180 (3 pakiranja po 60) filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1.000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1.000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ENEGA DELA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ PODATKOV V MODREM OKENCU)

1. IME ZDRAVILA

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
kanagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
60 filmsko obloženih tablet. Sestavni del skupnega pakiranja s 3 škatlami, ki se jih ne sme izdajati posamezno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg - 180 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1.000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1.000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI (KOMPONENTA SKUPNEGA PAKIRANJA)****1. IME ZDRAVILA**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
kanagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena tableta vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta
60 filmsko obloženih tablet
Sestavni del skupnega pakiranja s 3 plastenkami, ki se jih ne sme izdajati posamezno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 filmsko obloženih tablet)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

kanagliflozin/metforminijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vokanamet in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vokanamet
3. Kako jemati zdravilo Vokanamet
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vokanamet
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vokanamet in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Vokanamet vsebuje dve različni učinkovini: kanagliflozin in metformin. Pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 obe učinkovini, vsaka na svoj način, znižujeta koncentracijo glukoze (sladkorja) v krvi in lahko pomagata preprečevati bolezni srca.

To zdravilo je mogoče uporabljati samostojno ali pa skupaj z drugimi zdravili, ki jih morda že uporabljate pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 (kot so insulin, zaviralci encima DPP-4 [na primer sitagliptin, saksagliptin in linagliptin], sulfonilsečnine [na primer glimepirid ali glipizid] ali pioglitazon) in znižujejo koncentracijo sladkorja v krvi. Morda za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 že jemljete eno ali več navedenih zdravil. Zdravilo Vokanamet se uporablja, kadar koncentracije sladkorja v krvi ne morete ustrezno nadzorovati z jemanjem metformina ali metformina v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni. Če kanagliflozin in metformin že jemljete v obliki ločenih tablet, jih lahko zdravilo Vokanamet lahko nadomesti v obliki ene tablete.

Pri zdravljenju je pomembno, da upoštevate navodila o dieti in telesni dejavnosti, ki sta vam jih dala zdravnik ali medicinska sestra.

Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?

Sladkorna bolezen tipa 2 je bolezen, pri kateri vaše telo ne tvori dovolj insulina oziroma insulin, ki ga tvori vaše telo, ne deluje tako dobro, kot bi moral. Vaše telo lahko izdelava tudi preveč sladkorja. Če pride do tega, se koncentracija sladkorja (glukoze) v krvi zviša. To lahko povzroča resna zdravstvena stanja, kot so bolezni srca in ledvic, slepota in amputacija (odstranitev katerega od udov ali njegovega dela).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vokanamet

Ne jemljite zdravila Vokanamet

- če ste alergični na kanagliflozin, metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če imate težave z jetri
- če imate hudo oslABLJENO delovanje ledvic
- če imate nenadzorovano sladkorno bolezen, na primer s hudo hipoglikemijo (visoko ravno glukoze v krvi), siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko, hitro izgubo telesne mase, laktacidozo (glejte spodaj "Tveganje za pojav laktacidoze") ali ketoacidozo. Ketoacidoza je stanje, pri katerem se snovi, imenovane 'ketonska telesa' kopičijo v krvi, kar lahko povzroči diabetično predkomo. Simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali zadah z nenavadnim sadnim vonjem.
- če prebolevate hudo okužbo
- če ste iz telesa izgubili veliko vode (ste dehidrirani) na primer zaradi dolgotrajne ali hude driske ali če ste večkrat zaporedoma bruhal
- če ste kdaj imeli diabetično predkomo
- če ste pred nedavnim doživeli srčni infarkt ali če imate resne težave s krvnim obtokom, kot sta šok ali oteženo dihanje
- če prekomerno uživate alkohol (bodisi vsakodnevno ali samo občasno)
- če ste pred nedavnim doživeli srčno odpoved
- če imate hudo okužbo ledvic ali sečil s povišano telesno temperaturo. Zdravnik vas bo morda prosil, da prenehate jemati zdravilo Invokana, doklet ne okrevate.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za laktacidozo

Zdravilo Vokanamet lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza, zlasti, če ledvice ne delujejo pravilno. Tveganje za razvoj laktacidoze je večje tudi ob sočasni nenadzorovani sladkorni bolezni, resnih okužbah, dolgotrajnem postenju ali čezmernem uživanju alkohola, dehidraciji (glejte dodatne informacije spodaj), težavah z jetri ali katerih koli bolezenskih stanjih, pri katerih je oskrba dela telesa s kisikom zmanjšana (na primer akutna huda bolezen srca). Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se za neč navodil posvetujte z zdravnikom.

Začasno prenehajte jemati zdravilo Vokanamet, če imate stanje, ki je lahko povezano z dehidracijo (znatna izguba telesnih tekočin), kot je hudo bruhanje, driska, povišana telesna temperatura, izpostavljenost vročini ali, če pijete manj tekočine kot običajno. Za več navodil se posvetujte z zdravnikom.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Vokanamet in se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico, če se pojavijo nekateri od simptomov laktacidoze, saj lahko to stanje vodi v komo.

Simptomi laktacidoze vključujejo:

- bruhanje
- bolečino v trebuhu (abdominalna bolečina)
- mišične krče
- splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo
- težave z dihanjem
- znižano telesno temperaturo in počasen srčni utrip

Laktacidoza je urgentno zdravstveno stanje in ga je treba zdraviti v bolnišnici.

Pred začetkom jemanja zdravila Vokanamet in med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- kaj lahko storite, da boste preprečili dehidracijo (glejte poglavje 4 za znake dehidracije).
- če imate sladkorno bolezen tipa 1, saj se za zdravljenje te bolezni zdravila Vokanamet ne sme uporabljati.

- če ste hitro izgubili telesno maso, vam je slabo ali bruha, imate bolečine v trebuhu, ste hudo žejni, hitro in globoko dihate, ste zmedeni, neobičajno zaspani ali utrujeni, imate sladkast zadah, sladek ali kovinski okus v ustih, spremenjen vonj urina ali znoja, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ti simptomi so lahko znaki "diabetične ketoacidoze" – redke, a resne, včasih življenjsko ogrožajoče motnje, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi povečane koncentracije "ketonskih teles" v urinu in krvi, kar pokažejo laboratorijske preiskave. Tveganje za razvoj diabetične ketoacidoze je lahko povečano v primeru dolgotrajnejšega stradanja, prekomernega uživanja alkohola, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali povečane potrebe po insulinu zaradi večjega kirurškega posega ali resne bolezni.
- če ste že imeli katero od resnih bolezni srca ali ste preživeli možgansko kap
- če jemljete zdravila za zniževanje krvnega tlaka (antihipertenzive) in ste imeli že kdaj znižan krvni tlak (hipotenzijo). Več podatkov lahko najdete spodaj pod naslovom "Druga zdravila in zdravilo Vokanamet".
- če ste imeli amputacijo na spodnji okončini.
- Pomembno je, da si redno pregledujete stopala in upoštevate nasvete zdravstvenih delavcev o negi stopal in vzdrževanju zadostne količine telesnih tekočin (hidracije). Če opazite kakršne koli rane ali spremembo barve kože, imate občutljiva ali boleča stopala, takoj obvestite zdravnika. Nekatere študije kažejo, da lahko jemanje kanagliflozina prispeva k tveganju za amputacije spodnjih okončin (večinoma prstov na nogah in dela stopala).
- Če se pri vas pojavi kombinacija simptomov, ki vključujejo bolečino, občutljivost, rdečico ali otekanje spolovil ali predele med spolovili in zadnjikom, skupaj s povišano telesno temperaturo ali splošnim slabim počutjem, se takoj posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi so lahko znak redke, vendar resne ali celo življenjsko nevarne okužbe, ki se imenuje nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierova gangrena, ki uniči tkivo pod kožo. Fournierovo gangreno je treba takoj začeti zdraviti.
- če imate znake genitalne glivične okužbe, kot so vnetje, srbenje, neobičajen izcedek ali vonj.

Delovanje ledvic

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Vokanamet bo zdravnik preverjal delovanje vaših ledvic s krvno preiskavo. Če pa ste starejša oseba in/ali se vam delovanje ledvic poslabša pa bo zdravnik preverjal delovanje vaših ledvic najmanj enkrat na leto ali še pogosteje.

Kirurški posegi

Če morate na večji kirurški poseg, morate v času posega in še nekaj časa potem prenehati z jemanjem zdravila Vokanamet. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Vokanamet prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Zdravnik bo določil, ali v času, ko ne jemljete zdravila Vokanamet, potrebujete katero od drugih zdravil za uravnavanje sladkorja v krvi. Zelo pomembno je, da se skrbno držite navodil svojega zdravnika.

Prisotnost glukoze v urinu

V času jemanja tega zdravila bo zaradi načina delovanja kanagliflozina izvid preiskave prisotnosti sladkorja (glukoze) v urinu pozitiven.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, uporaba zdravila Vokanamet ni priporočljiva, ker ni razpoložljivih podatkov o uporabi pri teh bolnikih.

Druga zdravila in zdravilo Vokanamet

Če vam bodo v krvni obtok injicirali kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer zaradi rentgenskega ali drugega slikanja, morate pred časom injiciranja ali v tem času prenehati z jemanjem zdravila Vokanamet. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Vokanamet prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To zdravilo namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, pa tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje tega zdravila. Morda boste morali

pogosteje opravljati preiskave glukoze v krvi in delovanje ledvic, zdravnik pa bo morda moral prilagoditi odmere zdravila Vokanamet. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- insulin ali sulfonilsečnino (kot sta glimepirid ali glipizid), ki se uporabljajo za zdravljenje sladkorne bolezni – zdravnik vam bo morda znižal odmerek teh zdravil, da se vam koncentracija sladkorja v krvi ne bi preveč znižala (da ne bi prišlo do hipoglikemije)
- zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretiki)
- šentjanževka (zeliščno zdravilo proti depresiji)
- karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital (zdravila proti epileptičnim krčem)
- litij (zdravilo za zdravljenje bipolarni motnje)
- efavirenz ali ritonavir (zdravila, ki ju uporabljamo pri okužbi z virusom HIV)
- rifampicin (antibiotik, ki ga uporabljamo pri zdravljenju tuberkuloze)
- holestiramin (zdravilo za zmanjševanje koncentracije holesterola v krvi) Glejte poglavje 3 "Koliko zdravila je potrebno vzeti".
- digoksin ali digitoksin (zdravila, ki ju uporabljamo pri določenih boleznih srca). Če v času zdravljenja z zdravilom Vokanamet jemljete digoksin oziroma digitoksin, bo treba izmeriti njihovi koncentraciji v krvi.
- dabigatran (zdravilo za redčenje krvi, ki zmanjšuje nastajanje krvnih strdkov)
- zdravila, ki vsebujejo alkohol. Glejte poglavje "Zdravilo Vokanamet in alkohol"
- cimetidin (za zdravljenje želodčnih težav)
- kortikosteroidi (zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju raznih bolezni, kot sta hudo vnetje kože ali astma), ki jih bolnik zaužije, inhalira ali prejme z injekcijo
- agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 (kot sta salbutamol ali terbutalin) za zdravljenje astme
- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja (nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci COX-2, kot sta ibuprofen in celekoksib)
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II)

Zdravilo Vokanamet skupaj z alkoholom

Med jemanjem tega zdravila ne uživajte čezmernih količin alkohola, ker lahko to poveča tveganje za laktacidozo. Glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo ali preden nadaljujete z jemanjem tega zdravila.

Kanagliflozina, ki je ena od sestavin zdravila Vokanamet, ne smete jemati med nosečnostjo. Takoj, ko izveste, da ste noseči, se s svojim zdravnikom pogovorite o najboljšem načinu urejanja sladkorja v krvi med nosečnostjo brez uporabe zdravila Vokanamet.

Če dojite ne smete jemati tega zdravila. Z zdravnikom se pogovorite o prenehanju jemanja tega zdravila ali o prenehanju dojenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Vokanamet nima vpliva oziroma ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja z napravami ali s stroji, vendar so poročali o omotičnosti oziroma začasni stemnitvi pred očmi, kar bi lahko vplivalo na sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja z napravami ali s stroji.

Jemanje zdravila Vokanamet sočasno z drugimi zdravili za sladkorno bolezen, ki jih imenujemo sulfonilsečnine (kot sta glimepirid ali glipizid), ali z insulinom lahko poveča tveganje za prekomerno znižanje sladkorja v krvi (za hipoglikemijo). Znaki hipoglikemije vključujejo zamegljen vid, mravljinčenje v ustnicah, tresenje, znojenje, bledico, spremembo razpoloženja ali občutek tesnobe ali zmedenosti. To lahko vpliva tudi na sposobnost vožnje avtomobila ali kolesa ter uporabe naprav in strojev. Če se pri vas pojavi katerikoli izmed naštetih znakov, o tem čimprej obvestite svojega zdravnika.

Zdravilo Vokanamet vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Vokanamet

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila je potrebno vzeti

- Odmerek zdravila Vokanamet je ena tableta dvakrat na dan.
- Jakost zdravila Vokanamet, ki ga boste jemali je odvisna od vaše bolezni in od tega, koliko kanagliflozina in metformina potrebujete za uravnavanje koncentracije sladkorja v krvi.
- Zdravnik vam bo predpisal ustrezno jakost zdravila.

Jemanje tega zdravila

- Tableto pogoltnite celo skupaj z vodo.
- Tableto je najbolje vzeti ob obroku. S tem boste zmanjšali možnost za draženje želodca.
- Poskušajte jemati tableto vsak dan ob istem času. Tako se boste lažje spomnili, da morate vzeti zdravilo.
- Če vam je zdravnik predpisal to zdravilo skupaj z zdravilom za zmanjševanje koncentracije holesterola, kot je holestiramin, morate vzeti to zdravilo vsaj 1 uro prej ali 4 do 6 ur po tem, ko ste vzeli zdravilo za zmanjševanje koncentracije holesterola.

Zdravnik vam bo morda predpisal zdravilo Vokanamet skupaj z drugim zdravilom, ki znižuje koncentracijo glukoze v krvi. Za najboljše rezultate zdravljenja jemljite vsa zdravila v skladu z navodili, ki vam jih da vaš zdravnik.

Prehrana in telesna dejavnost

Za nadzor nad sladkorno boleznijo morate še vedno upoštevati navodila vašega zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre o pravilni prehrani in telesni dejavnosti. Tudi med jemanjem tega zdravila nadaljujte s prehrano za nadzor sladkorne bolezni.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vokanamet, kot bi smeli

Ker zdravilo Vokanamet vsebuje metformin, lahko v primeru, da vzamete več tega zdravila, pride do laktacidoze. V takem primeru potrebujete takojšnje zdravljenje v bolnišnici, saj laktacidoza lahko vodi v komo. Simptomi laktacidoze vključujejo bruhanje, bolečine v trebuhu, mišične krče, splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo ali oteženo dihanje. Med drugimi simptomi so še znižana telesna temperatura in upočasnjeno bitje srca. Takoj prenehajte jemati to zdravilo in nemudoma obvestite zdravnika ali koga v najbližji bolnišnici (glejte poglavje 2). Škatlo z zdravilom vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vokanamet

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če pa je že čas za naslednji odmerek, izpustite pozabljeni odmerek.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Vokanamet

Če prenehate jemati to zdravilo, se vam koncentracije sladkorja v krvi lahko povečajo. Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pri vas pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo Vokanamet in se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico:

Huda alergijska reakcija (redko, pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

Možni znaki hude alergijske reakcije lahko vključujejo:

- otekanje obraza, ustnic, ust, jezika, grla, zaradi česar je lahko oteženo dihanje ali požiranje.

Laktacidoza (zelo redko, pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

Zdravilo Vokanamet lahko povzroči zelo redek a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi"). V tem primeru morate **prenehati jemati zdravilo Vokanamet in se takoj posvetovati z zdravnikom ali oditi v najbližjo bolnišnico**, saj lahko laktacidoza vodi v komo.

Diabetična ketoacidoza (redko, pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

Znaki diabetične ketoacidoze so (glejte tudi poglavje 2):

- povečane koncentracije "ketonskih teles" v urinu ali krvi
- hitra izguba telesne mase
- slabost ali bruhanje
- bolečine v trebuhu
- huda žeja
- hitro in globoko dihanje
- zmedenost
- neobičajna zaspanost ali utrujenost
- sladkast zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj seča ali znoja

To se lahko pojavi ne glede na koncentracije glukoze v krvi. Zdravnik vam lahko začasno ali trajno ukine zdravljenje z zdravilom Vokanamet.

Dehidracija (občasno; pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- prevelika izguba telesnih tekočin (dehidracija). Pogosteje se pojavi pri starejših ljudeh (starih 75 let ali več), pri ljudeh z boleznijo ledvic in pri ljudeh, ki jemljejo zdravila za odvajanje vode (diuretike).

Znaki dehidracije so lahko:

- občutek omotice ali vrtoglavice
- izguba zavesti (omedlevica) ali omotičnost oziroma omedlevica pri vstajanju v stoječ položaj
- zelo suha ali lepljiva usta, občutek zelo močne žeje
- občutek izredne šibkosti ali utrujenosti
- izločanje zelo malo ali sploh nič urina
- hiter srčni utrip

Če se pri vas pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, čimprej obvestite zdravnika:

Hipoglikemija (zelo pogosto; pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizka koncentracija sladkorja v krvi (hipoglikemija) - pri jemanju tega zdravila skupaj z insulinom ali sulfonilsečnino (na primer z glimepiridom ali glipizidom).

Znaki nizke koncentracije sladkorja v krvi so lahko:

- zamegljen vid
- mravljinčenje v ustnicah
- tresenje, znojenje, bledica
- sprememba razpoloženja ali občutek tesnobe ali zmedenosti

Zdravnik vam bo povedal, kako ravnati v primeru znižane koncentracije sladkorja v krvi in kaj morate storiti, če se pojavijo naštetni znaki.

Okužbe sečil (pogosto, pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Znaki hude okužbe sečil so:
 - vročina in/ali mrzlica
 - pekoč občutek med uriniranjem
 - bolečine v hrbtu ali boku

Če opazite kri v urinu, čeprav je to le občasno, takoj obvestite zdravnika.

Drugi neželeni učinki pri jemanju samo kanagliflozina:**Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- glivična okužba nožnice.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- izpuščaj ali pordelost penisa ali kože, ki pokriva glavico penisa (glivična okužba)
- spremembe pri uriniranju (vključno s pogostejšim odvajanjem urina ali z odvajanjem večjih količin urina, z občutkom nuje po uriniranju in s potrebo po uriniranju ponoči)
- zaprtje
- občutek žeje
- siljenje na bruhanje (navzea)
- krvni testi lahko pokažejo spremembe koncentracij maščob (holesterola) in povečanje števila rdečih krvničk (hematokrita) v krvi

Občasni (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov)

- izpuščaj ali rdečina kože, ki je lahko srbeča in je izbočena nad raven kože, rosi ali ima mehurčke
- koprivnica
- krvni testi lahko pokažejo spremembe delovanja ledvic (povečana koncentracija kreatinina ali sečnine) ali povečana koncentracija kalija
- krvni testi lahko pokažejo povečano koncentracijo fosfata v krvi
- zlomi kosti
- ledvična odpoved (kot posledica prevelike izgube tekočine iz telesa)
- amputacije spodnjih okončin (večinoma prstov na nogah), še posebej, če imate večje tveganje za bolezni srca
- fimozis - otežen poteg kožice čez glavico penisa
- kožne reakcije po izpostavljenosti sončni svetlobi

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierova gangrena, resna okužba mehkega tkiva spolovil ali predela med spolovili in zadnjikom

Neželeni učinki pri jemanju samo metformina, ki jih niso opisovali pri jemanju kanagliflozina:

- zelo pogosti: siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita
- pogosti: kovinski okus (motnja okušanja), znižana koncentracija vitamina B₁₂ (lahko povzroči anemijo – majhno število rdečih krvničk)
- zelo redki: moteno delovanje jeter, hepatitis (težave z jetri) in srbenje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vokanamet

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila Vokanamet ne uporabljajte, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vokanamet

- Učinkovini sta kanagliflozin in metforminijev klorid.
 - Ena tableta 50 mg/850 mg vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.
 - Ena tableta 50 mg/1.000 mg vsebuje 50 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.
 - Ena tableta 150 mg/850 mg vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 850 mg metforminijevega klorida.
 - Ena tableta 150 mg/1.000 mg vsebuje 150 mg kanagliflozina v obliki kanagliflozinijevega hemihidrata in 1.000 mg metforminijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so:
 - jedro tablete: mikrokristalna celuloza, hipromeloza, premrežen natrijev karmelozat in magnezijev stearat.
 - filmska obloga:
 - tablete 50 mg/850 mg: makrogol 3350, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid, rdeči železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).
 - tablete 50 mg/1.000 mg: makrogol 3350, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172)
 - tablete 150 mg/850 mg: makrogol 3350, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171) in rumeni železov oksid (E172)
 - tablete 150 mg/1.000 mg: makrogol 3350, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172)

Izgled zdravila Vokanamet in vsebina pakiranja

- Filmsko obložene tablete Vokanamet 50 mg/850 mg (tablete) so roza barve, v obliki kapsule, dolžine 20 mm in imajo vtisnjeno oznako "CM" na eni strani in "358" na drugi.
- Filmsko obložene tablete Vokanamet 50 mg/1.000 mg (tablete) so bež barve, v obliki kapsule, dolžine 21 mm in imajo vtisnjeno oznako "CM" na eni strani in "551" na drugi.
- Filmsko obložene tablete Vokanamet 150 mg/850 mg (tablete) so svetlo rumene barve, v obliki kapsule, dolžine 21 mm in imajo vtisnjeno oznako "CM" na eni strani in "418" na drugi.
- Filmsko obložene tablete Vokanamet 150 mg/1.000 mg (tablete) so vijolične barve, v obliki kapsule, dolžine 22 mm in imajo vtisnjeno oznako "CM" na eni strani in "611" na drugi.

Zdravilo Vokanamet je na voljo v HDPE platenkah z za otroke varno zaporko. Velikosti pakiranj so škatle z 20 ali 60 tabletami in škatle skupnega pakiranja s 180 tabletami (3 platenke, vsaka s 60 tabletami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6333

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.