

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат (canagliflozin hemihydrate), съответстващ на 50 mg канаглифлозин (canagliflozin) и 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетката е розова, с форма на капсула, с дължина 20 mm, с незабавно освобождаване, филмирана и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „358“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vokanamet е показан при възрастни на 18 и повече години със захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол:

- при пациенти, при които не се постига задоволителен контрол при максимално поносимите за тях дози метформин самостоятелно
- при пациенти на максимално поносимите за тях дози метформин заедно с други антихипергликемични лекарствени продукти, включително инсулин, когато не се постига задоволителен гликемичен контрол (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни при различни допълнителни терапии)
- при пациенти, които вече са лекувани с комбинацията канаглифлозин и метформин под формата на отделни таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата на антихипергликемичната терапия с Vokanamet трябва да бъде индивидуализирана въз основа на текущата схема на пациента, ефективността и поносимостта, като се използва препоръчителната дневна доза от 100 mg или 300 mg канаглифлозин и без да се превишава максималната препоръчителна дневна доза метформин перорално.

При пациенти, незадоволително контролирани с максималната поносима доза метформин

При пациенти, при които не се постига задоволителен контрол с метформин, препоръчителната начална доза на Vokanamet трябва да осигури доза канаглифлозин 50 mg два пъти дневно плюс дозата метформин, приемана до момента или най-близката подходяща терапевтична доза. При

пациенти, които понасят добре доза Vokanamet, съдържаща 50 mg канаглифлозин, и които се нуждаят от по-строг гликемичен контрол, дозата може да бъде увеличена на Vokanamet, съдържащ 150 mg канаглифлозин два пъти дневно (вж. по-долу и точка 4.4).

При пациенти, които преминават от комбинация на канаглифлозин и метформин като отделни таблетки

При пациенти, които преминават от комбинация на канаглифлозин и метформин като отделни таблетки, Vokanamet трябва да се започне при същата обща дневна доза на канаглифлозин и метформин, приемана до момента или най-близката подходяща терапевтична доза метформин.

Преди пациентът да премине на Vokanamet трябва да се обмисли титриране на дозата канаглифлозин (добавена към оптималната доза метформин).

При пациенти, понасящи добре Vokanamet, съдържащ 50 mg канаглифлозин, които се нуждаят от по-строг гликемичен контрол, дозата може да бъде увеличена на Vokanamet, съдържащ 150 mg канаглифлозин.

Трябва да се внимава, когато се увеличава дозата на Vokanamet от 50 mg на 150 mg канаглифлозин при пациенти ≥ 75 -годишна възраст, пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, или други пациенти, при които първоначалната, предизвикана от канаглифлозин диуреза представлява риск (вж. точка 4.4). При пациенти с данни за хиповолемия се препоръчва коригиране на състоянието преди започване на канаглифлозин (вж. точка 4.4).

Когато Vokanamet се използва като допълнителна терапия към инсулин или инсулинов секретагог (напр. сулфанилурейно производно), може да се обмисли прилагане на по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог за редуциране на риска от хипогликемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Тъй като метформин се елиминира частично чрез бъбреците и пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, Vokanamet трябва да се използва с повишено внимание с напредване на възрастта. Необходимо е редовно проследяване на бъбречната функция, за да се подпомогне превенцията на лактатна ацидоза, свързана с прием на метформин, особено при пациенти в старческа възраст. Рискът от появата на хиповолемия, свързана с приема на канаглифлозин следва да се вземе под внимание (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² до < 90 ml/min/1,73 m² или креатининов клирънс (CrCl) 60 ml/min до < 90 ml/min, не се налага коригиране на дозата.

Vokanamet не трябва да се използва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² или CrCl < 60 ml/min), поради активното вещество метформин (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Vokanamet не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане, поради активното вещество метформин (вж. точки 4.3 и 5.2). Няма клиничен опит с Vokanamet при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vokanamet при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение

Vokanamet трябва да се приема два пъти дневно с храна за намаляване на стомашно-чревните нежелани ефекти, свързани с метформин. Таблетките трябва да се поглъщат цели.

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да бъде приета веднага щом пациентът си спомни; освен ако не е наближило времето за следващата доза, в този случай пациентите трябва да пропуснат пропуснатата доза и да приемат лекарството при следващото редовно определено време.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Диабетна кетоацидоза, диабетна прекома;
- Умерено и тежко бъбречно увреждане (пациенти с $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (вж. точки 4.2 и 4.4);
- Остри състояния, които могат да променят бъбречната функция, като дехидратация, тежка инфекция, шок (вж. точка 4.4);
- Остро или хронично заболяване, което може да причини тъканна хипоксия, като сърдечна или дихателна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда, шок;
- Чернодробно увреждане, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точки 4.2 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Vokanamet не е проучван при пациенти с диабет тип 1 и затова не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно (с висока смъртност при липса на навременно лечение), метаболитно усложнение, което може да се дължи на натрупването на метформин. Съобщените случаи на лактатна ацидоза при пациенти на лечение с метформин са настъпили основно при диабетици със значима бъбречна недостатъчност. Честотата на лактатна ацидоза може и трябва да бъде намалена и чрез оценка на други свързани рискови фактори, като лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност и други състояния, свързани с хипоксия.

Диагноза

Рискът от развитие на лактатна ацидоза трябва да се има предвид в случай на неспецифични признаци, като мускулни спазми с храносмилателни разстройства, като коремна болка и тежка астения.

Това може да бъде последвано от ацидозна диспнея, коремна болка, хипотермия и кома. Диагностичните лабораторни находки са понижено рН на кръвта, плазмени нива на лактата над 5 mmol/l и повишени анионна разлика и съотношение лактат/пируват. Ако има съмнение за метаболитна ацидоза, лечението с лекарствения продукт трябва да се прекрати и пациентът трябва да се хоспитализира незабавно (вж. точка 4.9). Лекарите трябва да предупредят пациентите за риска и симптомите на лактатна ацидоза.

Бъбречна функция

Тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците и натрупването на метформин може да ускори лактатната ацидоза, eGFR или креатининовия клирънс трябва да се изследват преди започване на лечението и редовно след това:

- поне веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция
- най-малко два до четири пъти годишно при пациенти с eGFR (креатининов клирънс) на долната граница на нормата и при пациенти в старческа възраст.

Намалената бъбречна функция при пациенти в старческа възраст се среща често и е без симптоми. Трябва да се обърне специално внимание в случаи, при които бъбречната функция може да се увреди, например при започване на антихипертензивно или диуретично лечение и когато се започва лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Приложение на йодни контрастни вещества

Интраваскуларното приложение на йодни контрастни вещества при радиологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност. Това може да предизвика натрупване на метформин, което може да повиши риска от лактатна ацидоза. Приемът на Vokanamet трябва да се прекрати преди или по време на изследването и да не бъде подновяван до 48 часа след това и само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че тя е нормална (вж. точка 4.5).

Хирургична интервенция

Тъй както Vokanamet съдържа метформин, лечението трябва да бъде преустановено 48 часа преди планова операция с обща, спинална или перидурална анестезия. Лечението може да се започне отново не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяване на храненето през устата и само ако е установена нормална бъбречна функция.

Употреба при пациенти с риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия

Поради механизма си на действие канаглифлозин предизвиква осмотична диуреза чрез увеличаване на екскрецията на глюкоза с урината (UGE), което може да намали вътресъдовия обем и да понижи кръвното налягане (вж. точка 5.1). В контролирани клинични проучвания с канаглифлозин е наблюдавано увеличаване на нежеланите реакции, свързани с хиповолемия (напр. замайване при изправяне, ортостатична хипотония или хипотония) по-често при дозата от 300 mg, най-често в първите три месеца (вж. точка 4.8).

Трябва да се подхожда с внимание при пациенти, при които спадането на кръвното налягане, предизвикано от канаглифлозин, може да представлява риск, като пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, пациенти на антихипертензивна терапия с анамнеза за хипотония, пациенти на диуретици, или пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точки 4.2 и 4.8).

Поради хиповолемия, обикновено са наблюдавани малки средни понижения на eGFR в рамките на първите 6 седмици от започване на лечението с канаглифлозин. При пациенти, чувствителни към по-значителни намаления на вътресъдовия обем, както е описано по-горе, понякога се наблюдава по-голяма редукция на eGFR ($> 30\%$), която впоследствие се подобрява и в редки случаи се налага прекъсване на лечението с канаглифлозин (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за симптоми на хиповолемия. Канаглифлозин не се препоръчва за употреба при пациенти, които получават бримкови диуретици (вж. точка 4.5) или които са с хиповолемия, например поради остро заболяване (като например стомашно-чревно заболяване).

При пациенти, получаващи Vokanamet, в случай на интеркурентни състояния, които могат да доведат до хиповолемия (като стомашно-чревно заболяване), се препоръчва внимателно

наблюдение на статуса (например физикален преглед, измервания на кръвното налягане, лабораторни тестове, включително функционални изследвания на бъбреците) и серумните електролити. Временно прекъсване на лечението с Vokanamet може да се обмисли при пациенти, които развиват хиповолемия по време на лечението с Vokanamet, до коригиране на състоянието. При прекъсване на лечението трябва да се обмисли по-често проследяване на глюкозата в кръвта.

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи, са докладвани в клинични изпитвания и в пост-маркетинговия период при пациенти, лекувани с инхибитори на SGLT2, включително канаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени нива на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно, дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози канаглифлозин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. При появата на тези симптоми пациентите трябва да се изследват за кетоацидоза незабавно, независимо от нивото на кръвната глюкоза.

При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с Vokanamet трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. И в двата случая лечението с Vokanamet може да се възобнови, след като състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с Vokanamet трябва да се вземат предвид тези факти от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск за ДКА, включително пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (например пациенти с диабет тип 2, с ниски нива на С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (Latent autoimmune diabetes in adults, LADA), или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишена нужда от инсулин поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти SGLT2 инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечение с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за ДКА по време на лечение с инхибитор на SGLT2, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на канаглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и Vokanamet не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични изпитвания показват, че ДКА възниква най-често, когато пациенти с диабет тип 1 се лекуват с инхибитори на SGLT2

Повишен хематокрит

При лечение с канаглифлозин се наблюдава повишение в стойностите на хематокрита (вж. точка 4.8), затова се препоръчва повишено внимание при пациенти с вече повишен хематокрит.

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Пациентите в старческа възраст са изложени на по-голям риск от хиповолемия и е по-вероятно да бъдат лекувани с диуретици, както и да имат нарушена бъбречна функция. При пациенти ≥ 75 -годишна възраст се съобщава за по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (например замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония). Освен това при такива пациенти са съобщени по-големи понижения на eGFR (вж. точки 4.2 и 4.8).

Генитални гъбични инфекции

В съответствие с механизма на инхибиране на Na^+ -глюкозен транспортер тип 2 (SGLT2) с повишена UGE, в клинични проучвания са съобщени случаи на вулвовагинална кандидоза при жените и баланит или баланопостит при мъжете (вж. точка 4.8). При мъжете и жените с анамнеза на генитални гъбични инфекции съществува по-голяма вероятност да развият инфекция. Баланит или баланопостит се появяват предимно при необрязаните мъже. В редки случаи се съобщава за фимоза и понякога се извършва обрязване. По-голямата част от гениталните гъбични инфекции са лекувани с локални противогъбични лекарства, предписани или от медицински специалист, или като самолечение, като същевременно се продължава лечението с Vokanamet.

Сърдечна недостатъчност

Опитът с клас III според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) е ограничен и липсва опит в клинични проучвания с канаглифлозин при клас IV по NYHA.

Лабораторни изследвания на урината

Поради механизма на действие на канаглифлозин, пациентите, приемащи Vokanamet, ще дадат положителен тест за глюкоза в урината.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия с Vokanamet, но такива са провеждани с отделните активни вещества (канаглифлозин и метформин). Едновременното приложение на канаглифлозин (300 mg веднъж дневно) и метформин (2 000 mg веднъж дневно) не е имало клинично значим ефект върху фармакокинетиката нито на канаглифлозин, нито на метформин.

КАНАГЛИФЛОЗИН

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Ефектът на канаглифлозин може да се насложи към ефекта на диуретиците и може да увеличи риска от обезводняване и хипотония (вж. точка 4.4).

Канаглифлозин не се препоръчва за употреба при пациенти, приемащи бримкови диуретици.

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози, като сулфанилурейни производни, могат да предизвикат хипогликемия. Следователно може да се наложи употребата на по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия, когато се използва в комбинация с Vokanamet (вж. точки 4.2 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху канаглифлозин

Метаболизмът на канаглифлозин се осъществява основно чрез конюгиране с глюкурониди, медирано от UDP-глюкуронил трансферазите 1A9 (UGT1A9) и 2B4 (UGT2B4). Канаглифлозин се транспортира от Р-гликопротеина (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Ензимни индуктори (като жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], рифампицин, барбитурати, фенитоин, карбамазепин, ритонавир, ефавиренц) могат да доведат до намаляване на експозицията на канаглифлозин. След едновременно приложение на канаглифлозин с рифампицин (индуктор на различни активни транспортери и лекарствометаболизиращи ензими) са наблюдавани 51% и 28% понижение на системната експозиция (площта под кривата, AUC) и максималната концентрация (C_{max}) на канаглифлозин. Тези понижения в експозицията на канаглифлозин могат да намалят ефикасността.

Ако трябва да се прилага комбиниран индуктор на тези UGT ензими и транспортни протеини съвместно с канаглифлозин, следва да се проследява гликемичният контрол, за да се направи оценка на терапевтичния отговор към канаглифлозин. Ако трябва да се прилага индуктор на тези UGT ензими съвместно с канаглифлозин, може да се обмисли увеличаване на дозата до 150 mg два пъти дневно, ако пациентите понастоящем понасят канаглифлозин 50 mg два пъти дневно и се налага допълнителен гликемичен контрол (вж. точки 4.2 и 4.4).

Холестирамин може потенциално да намали експозицията на канаглифлозин. Приемът на канаглифлозин трябва става поне един час преди или 4-6 часа след прилагането на секвестрант на жлъчните киселини, за да се сведе до минимум възможното повлияване на абсорбцията.

Проучванията за лекарствени взаимодействия дават основание да се предположи, че фармакокинетиката на канаглифлозин не се повлиява от метформин, хидрохлоротиазид, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрол), циклоспорин и/или пробенецид.

Ефекти на канаглифлозин върху други лекарствени продукти

Дигоксин

Комбинацията от 300 mg канаглифлозин веднъж дневно в продължение на 7 дни с единична доза от 0,5 mg дигоксин, последвани от 0,25 mg дневно в продължение на 6 дни води до 20% увеличение на AUC и 36% увеличение на C_{max} на дигоксин, дължащо се вероятно на инхибиране на Р-гликопротеина. Наблюдавано е, че канаглифлозин инхибира Р-гликопротена *in vitro*. Пациентите, приемащи дигоксин или други сърдечни гликозиди (например дигитоксин), трябва да бъдат наблюдавани адекватно.

Дабигатран

Ефектът върху дабигатран етексилат (субстрат на Р-gp) при едновременно прилагане с канаглифлозин (слаб Р-gp инхибитор) не е проучван. Тъй като концентрациите на дабигатран може да се увеличат в присъствие на канаглифлозин, е необходимо проследяване (за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се комбинира с канаглифлозин.

Симвастатин

Комбинацията от 300 mg канаглифлозин веднъж дневно в продължение на 6 дни с единична доза симвастатин (CYP3A4 субстрат) 40 mg води до 12% увеличение на AUC и 9% увеличение на C_{max} на симвастатин и 18% увеличение на AUC и 26% увеличение на C_{max} на симвастатиновата киселина. Увеличението на експозицията на симвастатин и симвастатинова киселина не се счита за клинично значимо.

Не може да бъде изключено инхибиране на BCRP от канаглифлозин на интестинално ниво и следователно може да възникне увеличена експозиция при лекарствени продукти,

транспортирани от BCRP, например някои статини като розувастатин и някои противоракови лекарствени продукти.

При проучвания за лекарствени взаимодействия, канглифозин в стационарно състояние няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрол), глибенкламид, парацетамол, хидрохлоротиазид или варфарин.

Повлияване на резултатите от лабораторни изследвания

1,5-AG тест

Повишенията в уринната екскреция на глюкоза с канглифозин могат да дадат фалшиви ниски нива на 1,5-анхидроглицитол (1,5-AG) и да направят измерванията на 1,5-AG ненадеждни при оценката на гликемичния контрол. Ето защо, 1,5-AG тестове не трябва да се използват за оценка на гликемичния контрол при пациенти на Vokanamet. За повече подробности е препоръчително да се осъществи контакт със съответния производител на 1,5-AG теста.

МЕТФОРМИН

Комбинации, които не се препоръчват

Алкохол

Има повишен риск от лактатна ацидоза при остра алкохолна интоксикация (особено в случаи на гладуване, недोхранване или чернодробна недостатъчност), дължащ се на активното вещество метформин във Vokanamet (вж. точка 4.4). Консумацията на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол трябва да се избягва.

Йодни контрастни вещества

Интраваскуларното приложение на йодирани контрастни вещества при радиологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, водеща до натрупване на метформин и риск от лактатна ацидоза. Ето защо, приемът на Vokanamet трябва да се прекрати преди или по време на изследването и да не бъде подновяван до 48 часа след това и само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че тя е нормална (вж. точка 4.4).

Катионни лекарствени продукти

Катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция (напр. циметидин) могат да взаимодействат с метформин чрез конкуриране за обща ренална тубулна транспортна система. Проучване, проведено при седем здрави доброволци показва, че циметидин, приложен в доза 400 mg два пъти дневно, повишава с 50% AUC и с 81% C_{max} на метформин. Следователно, когато се прилагат едновременно катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция, трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол, адаптиране на дозата в рамките на препоръчаната дозировка и промени в лечението на диабета (вж. точки 4.4 и 5.1).

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Глюкокортикоидите (прилагани по системно и локално), бета-2-агонистите и диуретиците имат присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и да се извършва по-често проследяване на кръвната захар, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на лекарствените продукти, понижаващи глюкозата трябва да се коригира по време на лечението с друг лекарствен продукт и при преустановяването му.

Диуретиците (особено бримковите диуретици) могат да повишат риска от лактатна ацидоза, свързан с метформин, поради техния потенциал за намаляване на бъбречната функция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на канаглифлозин самостоятелно или на Vokanamet при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ограничен обем данни за употребата на метформин при бременни жени не показва повишен риск от вродени малформации. Проучванията при животни с метформин не показват вредни ефекти във връзка с бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Vokanamet не трябва да се прилага по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с Vokanamet трябва да се преустанови.

Кърмене

Не са провеждани проучвания при животни в период на лактация с комбинираните активни вещества на Vokanamet. Не е известно дали канаглифлозин и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на канаглифлозин/метаболитите в млякото, както и фармакологично медираните ефекти в кърменото поколение и при млади плъхове с експозиция на канаглифлозин (вж. точка 5.3). Метформин се екскретира в кърмата в малки количества. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Vokanamet не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на Vokanamet върху фертилитета при хора не е проучван. Не е наблюдавано влияние върху фертилитета при проучвания при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vokanamet не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска от хипогликемия, когато Vokanamet се използва като допълнителна терапия към инсулин или инсулинов секретагог, и за повишен риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия, като замаяване при изправяне (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

КАНАГЛИФЛОЗИН

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на канаглифлозин е оценена при 10 285 пациенти с диабет тип 2, включително 5 151 пациенти, лекувани с канаглифлозин в комбинация с метформин. В допълнение, 18-седмично, двойнослепо, плацебо-контролирано, фаза 2 проучване с приложение два пъти дневно (50 mg или 150 mg канаглифлозин като допълнителна терапия към 500 mg метформин) е проведено при 279 пациенти, от които 186 пациенти са били лекувани с канаглифлозин като допълнителна терапия към метформин.

Основната оценка на безопасността и поносимостта е проведена в сборен анализ (n=2 313) на четири 26-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания (монотерапия и допълнителна терапия към метформин, метформин и сулфанилурейно производно и метформин и пиоглитазон). Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно, вулвовагинална

кандидоза, инфекция на пикочните пътища и полиурия или полакиурия (т.е. често уриниране). Нежеланите реакции, водещи до прекратяване на лечението при $\geq 0,5\%$ от всички лекувани с канаглифлозин пациенти в тези проучвания, са вулвовагинална кандидоза (0,7% от жените) и баланит или баланопостит (0,5% от мъжете). Допълнителни анализи на безопасността (включително дългосрочни данни) от данни в цялата програма с канаглифлозин (плацебо- и активно-контролирани проучвания) са проведени за оценяване на съобщените нежелани събития, с цел идентифициране на нежелани реакции (вж. таблица 1) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в таблица 1 се основават на сборен анализ на четирите 26-седмични плацебо-контролирани проучвания ($n = 2\,313$), описани по-горе. Нежеланите реакции, съобщени при постмаркетинговата употреба на канаглифлозин в световен мащаб, също са включени в тази таблица. Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани по честота и системо-органен клас (SOC). Категориите за честота се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции (MedDRA) от плацебо-контролирани проучвания^a и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
много чести	Хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно
нечести	Дехидратация*
редки	Диабетна кетоацидоза**
<i>Нарушения на нервната система</i>	
нечести	Ортостатично замаяване*, синкоп*
<i>Съдови нарушения</i>	
нечести	Хипотония*, ортостатична хипотония*
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
чести	Констипация, жажда ^b , гадене
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
нечести	Обрив ^b , уртикария
с неизвестна честота	Ангиедем ^f
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	Костна фрактура ^d
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
чести	Полиурия или полакиурия ^e , инфекция на пикочните пътища (пиелонефрит и уросепсис са съобщени при постмаркетингова употреба)
нечести	Бъбречна недостатъчност (най-често в условията на хиповолемия)
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
много чести	Вулвовагинална кандидоза**, ^ж
чести	Баланит или баланопостит**, ^з
<i>Изследвания</i>	
чести	Дислипидемия ^и , повишен хематокрит**, ^й

нечести	Повишен креатинин в кръвта ^{*,л} , повишена урея в кръвта ^{*,л} , повишен калий в кръвта ^{*,м} , повишен фосфат в кръвта ^н
---------	--

* Свързано с хиповолемия, вижте точка 4.4.

** Вижте точка 4.4.

а Профилите за безопасност съгласно данните от отделните основни проучвания (включително проучвания при пациенти с умерено бъбречно увреждане, по-възрастни пациенти [≥ 55 години до ≤ 80 години], пациенти с повишен сърдечно-съдов риск) като цяло съвпадат с нежеланите лекарствени реакции, посочени в тази таблица.

б Жажда включва термините жажда, сухота в устата и полидипсия.

в Обрив включва термините еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив и везикулозен обрив.

г Въз основа на постмаркетинговия опит с канаглифлозин.

гд Костна фрактура се съобщава при 0,7% и 0,6% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с 0,3% за плацебо. Вижте раздел костна фрактура по-долу за допълнителна информация.

де Полиурия или полакиурия включва термините полиурия, полакиурия, позиви за уриниране, никтурия и увеличаване отделянето на урина.

ж Вулвовагинална кандидоза включва термините вулвовагинална кандидоза, вулвовагинална гъбична инфекция, вулвовагинит, вагинална инфекция, вулвит и генитална гъбична инфекция.

з Баланит или баланопостит включва термините баланит, баланопостит, кандидозен баланит и генитална гъбична инфекция.

и Средните процентни увеличения от изходното ниво при 100 mg и 300 mg канаглифлозин спрямо плацебо, съответно, са за общ холестерол 3,4% и 5,2% спрямо 0,9%; за HDL-холестерол 9,4% и 10,3% спрямо 4,0%; за LDL-холестерол 5,7% и 9,3% спрямо 1,3%; за не-HDL-холестерол 2,2% и 4,4% спрямо 0,7%; за триглицериди 2,4% и 0,0% спрямо 7,6%.

й Средните промени от изходното ниво на хематокрита са 2,4% и 2,5% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 0,0% при плацебо групата.

к Средните процентни промени от изходното ниво на креатинина са 2,8% и 4,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 1,5% при плацебо групата.

л Средните процентни промени от изходното ниво на кръвната урея са 17,1% и 18,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 2,7% при плацебо групата.

м Средните процентни промени от изходното ниво на калия в кръвта са 0,5% и 1,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 0,6% при плацебо групата.

н Средните процентни промени от изходното ниво на серумния фосфат са 3,6% и 5,1% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, в сравнение с 1,5% при плацебо групата.

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с хиповолемия

В сборния анализ на четири 26-седмични, плацебо-контролирани проучвания, честотата на всички нежелани лекарствени реакции, свързани с хиповолемия (например замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония, дехидратация и синкоп) е 1,2% за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, 1,3% за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и 1,1% за плацебо. Честотата при лечение с канаглифлозин в двете активно-контролирани проучвания е сходна с тази при сравнителния продукт.

В специалното проучване по отношение на сърдечно-съдовата система, където пациентите като цяло са по-възрастни и с по-висок процент на усложнения на диабета, честотата на нежелани реакции, свързани с хиповолемия е 2,8% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, 4,6% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и 1,9% при плацебо.

За оценка на рисковите фактори за тези нежелани реакции е проведен по-обширен сборен анализ (N=9 439) на пациенти от осем контролирани фаза 3 проучвания с двете дози канаглифлозин. В този сборен анализ пациентите на бримкови диуретици, пациентите с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² и пациентите ≥ 75 -годишна възраст обикновено са с по-висока честота на тези нежелани реакции. При пациенти на бримкови диуретици случаите са 3,2% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 8,8% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в сравнение с 4,7% в контролната група. При пациенти с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² или CrCl от 30 до < 60 ml/min случаите са 4,8% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 8,1% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в сравнение с 2,6% в контролната група. При пациенти ≥ 75 -годишна възраст

случаите са 4,9% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 8,7% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в сравнение с 2,6% в контролната група (вж. точки 4.2 и 4.4).

В специалното проучване по отношение на сърдечно-съдовата система и по-обширния сборен анализ не се наблюдава увеличаване на случаите с преустановяване на терапията с канаглифлозин поради нежелани реакции, свързани с хиповолемия, и сериозни нежелани реакции, свързани с хиповолемия.

Хипогликемия при допълнителна терапия към инсулин и инсулинови секретагози

Честотата на хипогликемия е ниска (около 4%) в групите на лечение, включително плацебо, когато се използва като монотерапия или като допълнение към метформин. Когато канаглифлозин се добавя към лечение с инсулин, хипогликемия се наблюдава при 49,3%, 48,2% и 36,8% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо, а тежка хипогликемия се наблюдава при 1,8%, 2,7%, и 2,5% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо. Когато канаглифлозин е добавен към лечение със сулфанилурейно производно, хипогликемия се наблюдава при 4,1%, 12,5% и 5,8% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо (вж. точки 4.2 и 4.5).

Генитални гъбични инфекции

Вулвовагинална кандидоза (включително вулвовагинит и вулвовагинална гъбична инфекция) се съобщава при 10,4% и 11,4% от жените, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно, в сравнение с 3,2% при пациентки на плацебо. Повечето случаи на вулвовагинална кандидоза настъпват през първите четири месеца на лечение с канаглифлозин. Сред пациентките, приемащи канаглифлозин, 2,3% са имали повече от една инфекция. Общо 0,7% от всички пациентки са преустановили приема на канаглифлозин поради вулвовагинална кандидоза (вж. точка 4.4).

Кандидозен баланит или баланопостит се съобщава при 4,2% и 3,7% от мъжете, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно, в сравнение с 0,6% при пациенти на плацебо. Сред мъжете, приемащи канаглифлозин, 0,9% са имали повече от една инфекция. Общо 0,5% са преустановили приема на канаглифлозин поради кандидозен баланит или баланопостит. В редки случаи се съобщава за фимоза и в някои случаи е извършено обрязване. (вж. точка 4.4).

Инфекции на пикочните пътища

Инфекции на пикочните пътища се съобщават по-често при канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно (5,9% спрямо 4,3%) в сравнение с 4,0% при плацебо. Повечето инфекции са леки до умерени, без увеличение на появата на сериозни нежелани реакции. Пациентите се повлияват от стандартните лечения, като същевременно продължават лечението с канаглифлозин.

Костна фрактура

При проучване по отношение на сърдечно-съдовата система при 4 327 пациенти, с установен или висок сърдечно-съдов риск, честотата на костните фрактури е 1,6; 1,6 и 1,1 на 100 пациентогодини експозиция съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо, с дисбаланс на фрактурите, първоначално появил се в рамките на първите 26 седмици от лечението. При други проучвания по отношение на диабет тип 2 с канаглифлозин, в които е включена обща популация от приблизително 5 800 пациенти с диабет, не се наблюдава разлика в риска от фрактури в сравнение с контролите. След 104 седмици на лечение канаглифлозин не повлиява неблагоприятно костната минерална плътност.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

В сборен анализ на данните от осем плацебо-контролирани и активно-контролирани проучвания профилът на безопасност на канаглифлозин при пациенти в старческа възраст като

цяло съвпада с този при по-младите пациенти. Пациенти ≥ 75 -годишна възраст имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (като замайване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония) с честота 4,9%, 8,7% и 2,6% съответно за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и в контролната група. Съобщено е понижение на eGFR (-3,6% и -5,2%) при канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с контролната група (-3,0%) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Метформин

Таблица 2 представя нежелани лекарствени реакции по СОК и категории за честота, съобщавани при пациенти, които са приемали метформин като монотерапия и не са били наблюдавани при пациенти, получаващи канаглифлозин. Категориите за честота се основават на наличната информация от Кратката характеристика на продукта за метформин.

Таблица 2: Честота на нежеланите реакции при употреба на метформин в клинични проучвания и данни от постмаркетингов опит

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Много редки	Лактатна ацидоза, дефицит на витамин В ₁₂ ^a
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести	Нарушение на вкуса
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести	Стомашно-чревни симптоми ^b
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Много редки	Еритема, пруритус, уртикария
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Много редки	Отклонения в стойностите на чернодробните функционални показатели, хепатит

^a Продължителното лечение с метформин се свързва с намаляване на абсорбцията на витамин В₁₂, което много рядко може да доведе до клинично значим дефицит на витамин В₁₂ (напр. мегалобластна анемия).

^b Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит се срещат най-често при започване на терапията и отзвучават спонтанно в повечето случаи.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Канаглифлозин

Единични дози до 1 600 mg канаглифлозин при здрави доброволци и канаглифлозин 300 mg два пъти дневно в продължение на 12 седмици при пациенти с диабет тип 2 обикновено се понасят добре.

Метформин

При дози метформинов хидрохлорид до 85 g не е наблюдавана хипогликемия; въпреки това, при подобни обстоятелства е настъпила лактатна ацидоза. Предозиране с висока доза метформин или съпътстващи рискове могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно медицинско състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата.

Терапия

В случай на предозиране с Vokanamet е подходящо да се предприемат обичайните поддържащи мерки, като отстраняване на неабсорбирания материал от стомашно-чревния тракт, клинично наблюдение, симптоматична терапия, в зависимост от клиничното състояние на пациента. Най-ефективният метод за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата. Елиминирането на канаглифлозин по време на 4-часова хемодиализа е пренебрежимо. Канаглифлозин не се диализира чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, комбинация от перорални лекарства за понижаване на кръвната захар. АТС код: A10BD16

Механизъм на действие

Vokanamet комбинира два перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукта с различни и допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: канаглифлозин, инхибитор на транспортера SGLT2 и метформинов хидрохлорид, който е от клас бигванидини.

КАНАГЛИФЛОЗИН

Транспортерът SGLT2, експресиран в проксималните бъбречни тубули, отговаря за по-голямата част от реабсорбцията на филтрираната глюкоза от тубулния лумен. При пациенти с диабет се наблюдава повишена реабсорбция на глюкоза в бъбреците, която може да доведе до постоянно повишени концентрации на глюкоза в кръвта. Канаглифлозин е перорален инхибитор на SGLT2. Като инхибира SGLT2, канаглифлозин намалява реабсорбцията на филтрираната глюкоза и понижава бъбречния праг за глюкозата (renal threshold for glucose, RT_G), като по този начин повишава UGE и така понижава високите концентрации на глюкоза в плазмата посредством независим от инсулина механизъм при пациенти с диабет тип 2. Предизвиканата чрез инхибиране на SGLT2 UGE също така причинява осмотична диуреза, като диуретичният ефект води до понижаване на систолното кръвно налягане; от UGE следва загуба на калории, а от там редукция на телесното тегло, както доказват проучвания, проведени с пациенти с диабет тип 2.

Механизмът, по който канаглифлозин увеличава отделянето на глюкоза с урината, като директно понижава плазмената глюкоза, е независим от инсулина. В клинични проучвания с канаглифлозин е наблюдавано подобрене по отношение на хомеостатичния модел за оценка на бета-клетъчната функция (homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA beta-cell) и подобрен отговор на бета-клетъчната инсулинова секреция при определяне на глюкозен профил.

В проучвания фаза 3 приемът на канаглифлозин 300 mg веднъж дневно преди хранене води до по-голяма редукция на отклонението на постпрандиалната глюкоза в кръвта в сравнение с дозата от 100 mg веднъж дневно. Отчасти този ефект на дозата от 300 mg канаглифлозин може да се дължи на локалното инхибиране на интестиналния SGLT1 (важен интестинален глюкозен транспортер), свързано с преходно високи концентрации на канаглифлозин в интестиналния лумен преди абсорбцията на лекарствения продукт (канаглифлозин е слаб инхибитор на транспортера SGLT1). Проучванията не са показали малабсорбция на глюкоза при употреба на канаглифлозин.

МЕТФОРМИН

Метформин е бигванид с антихипергликемичен ефект, който намалява стойностите на глюкозата в плазмата, както на гладно така и след нахранване. Той не стимулира секрецията на инсулин и следователно не води до хипогликемия.

Метформин може да действа по три механизма:

- посредством намаляване продукцията на глюкоза в черния дроб, чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата
- в мускулите, чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното поемане и усвояване на глюкозата
- и забавяне на абсорбцията на глюкоза в червата.

Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген чрез въздействие върху гликоген синтетазата. Метформин повишава транспортния капацитет на мембранните глюкозни транспортери GLUT-1 и GLUT-4.

При хора, независимо от действието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е доказано при терапевтични дози при контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: метформин намалява нивата на общия холестерол, LDL-C и нивата на триглицеридите.

Фармакодинамични ефекти на канаглифлозин

След еднократно и многократно перорално приложение на дози канаглифлозин при пациенти с диабет тип 2 са наблюдавани понижение на RT_G и поява на UGE, които са дозозависими. При начална стойност на RT_G приблизително 13 mmol/l, с 300 mg дневна доза за 24-часов период е наблюдавано максимално потискане на средната стойност на RT_G до приблизително 4 mmol/l до 5 mmol/l при пациенти с диабет тип 2 в проучвания фаза 1, което предполага нисък риск от хипогликемия, предизвикана от лечението. Понижаването на RT_G при пациенти с диабет тип 2, лекувани със 100 mg или 300 mg канаглифлозин веднъж дневно, е довело до повишена UGE, варираща от 77 g на ден до 119 g на ден по време на фаза 1 проучвания; наблюдаваната UGE е довела до загуба от 308 kcal на ден до 476 kcal на ден. Понижаването на RT_G и повишаване на UGE са запазват по време на 26-седмичния период на лечение при пациенти с диабет тип 2. Наблюдавани са умерени увеличения на дневното количество урина (в повечето случаи < 400 ml до 500 ml), които отслабват след няколко дни от лечението. Канаглифлозин временно увеличава отделянето на пикочна киселина в урината (на първия ден е увеличена с 19% в сравнение с изходната стойност, след което спада до 6% на ден 2 и до 1% на ден 13). Съпътствано е от трайно понижаване на концентрацията на серумната пикочна киселина с приблизително 20%.

Клинична ефикасност и безопасност

Съвместното приложение на канаглифлозин и метформин е проучвано при пациенти с диабет тип 2, незадоволително контролирани с метформин самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, понижаващи кръвната захар.

Не са провеждани клинични проучвания за ефикасност с Vokanamet, но биоеквивалентността на Vokanamet и канаглифлозин и метформин, приложени едновременно като самостоятелни таблетки, е доказана при здрави доброволци.

КАНАГЛИФЛОЗИН

Общо 10 285 пациенти с диабет тип 2 са участвали в девет двойно-слепи, контролирани клинични проучвания за ефикасност и безопасност, проведени с цел да се оцени ефектът на канаглифлозин върху гликемичния контрол, включително 5 151 пациенти, лекувани с канаглифлозин в комбинация с метформин. Разпределението по раса на пациентите, които

получават канаглифлозин е 72% от бялата раса, 16% азиатци, 4% чернокожи и 8% други групи. 16% от пациентите са от латиноамерикански произход. Приблизително 58% от пациентите са мъже. Средната възраст на пациентите е 59,6 години (граница от 21 години до 96 години), като 3 082 пациенти са ≥ 65 години и 510 пациенти са ≥ 75 години. 58% от пациентите имат индекс на телесната маса (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Плацебо-контролирани проучвания

Проведени са проучвания с канаглифлозин в комбинация с метформин, в комбинация със сулфанилурейно производно, в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно, в тройна комбинация с метформин и пиоглитазон и като допълнителна терапия към инсулин (вж. таблица 3). Като цяло, канаглифлозин дава клинично и статистически значими ($p < 0,001$) резултати за гликемичен контрол, в сравнение с плацебо, включително гликиран хемоглобин (HbA_{1c}), процент на пациенти, при които се достига $\text{HbA}_{1c} < 7\%$, промяна от изходната стойност на плазмената глюкоза на гладно (FPG) и постпрандиалната глюкоза 2 часа след хранене (PPG). Освен това се наблюдават и редукции на телесното тегло и систолното кръвно налягане спрямо плацебо.

Таблица 3: Резултати от плацебо-контролирани клинични проучвания за ефикасност^a

Комбинирано лечение с метформин (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Плацебо + метформин (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,94	7,95	7,96
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,79	-0,94	-0,17
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,62 ^б (-0,76; -0,48)	-0,77 ^б (-0,91; -0,64)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA_{1c} < 7%	45,5 ^б	57,8 ^б	29,8
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	88,7	85,4	86,7
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-3,7	-4,2	-1,2
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-2,5 ^б (-3,1; -1,9)	-2,9 ^б (-3,5; -2,3)	N/A ^в
Тройна терапия с метформин и сулфанилурейно производно (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин и сулфанилурейно производно		Плацебо + метформин и сулфанилурейно производно (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,13	8,13	8,12
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,85	-1,06	-0,13
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,71 ^б (-0,90; -0,52)	-0,92 ^б (-1,11; -0,73)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA_{1c} < 7%	43,2 ^б	56,6 ^б	18,0
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	93,5	93,5	90,8
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,1	-2,6	-0,7
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-1,4 ^б (-2,1; -0,7)	-2,0 ^б (-2,7; -1,3)	N/A ^в

Допълнителна терапия към инсулин ^г (18 седмици)			
	Канаглифлозин + инсулин		Плацебо + инсулин (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,33	8,27	8,20
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,63	-0,72	0,01
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (97,5% CI)	-0,65 ^б (-0,73; -0,56)	-0,73 ^б (-0,82; -0,65)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	19,8 ^б	24,7 ^б	7,7
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	96,9	96,7	97,7
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-1,8	-2,3	0,1
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (97,5% CI)	-1,9 ^б (-2,2; -1,5)	-2,4 ^б (-2,8; -2,0)	N/A ^в

^а ГТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.

^б p<0,001 в сравнение с плацебо.

^в Неприложимо

^г Канаглифлозин като допълнителна терапия към инсулин (със и без други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата).

В допълнение на представените по-горе проучвания, резултатите от гликемичната ефикасност наблюдавани в 18-седмично подпроучване с комбинирана терапия със сулфанилурейно производно и в 26-седмично проучване с тройна терапия с метформин и пиоглитазон са подобни на тези, наблюдавани в други проучвания.

Специално проучване показва, че едновременно приложение на канаглифлозин 50 mg и 150 mg два пъти дневно, приложени като двойна терапия с метформин води до клинично и статистически значими резултати в сравнение с плацебо при гликемичния контрол, включително на НbA_{1c}, процентът пациенти, достигащи НbA_{1c} < 7%, промяна на изходната стойност на FPG и намаляване на телесното тегло, както е показано в таблица 4.

Таблица 4: Резултати за ефикасност от плацебо-контролирано клинично проучване на канаглифлозин, прилаган два пъти дневно^а

	Канаглифлозин		Плацебо (N=93)
	50 mg два пъти дневно (N=93)	150 mg два пъти дневно (N=93)	
НbA_{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,63	7,53	7,66
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,45	-0,61	-0,01
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,44 ^б (-0,637; -0,251)	-0,60 ^б (-0,792; -0,407)	N/A ^в
Пациенти (%),при които се постига НbA_{1c} < 7%	47,8 ^г	57,1 ^б	31,5
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна)	90,59	90,44	90,37
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,8	-3,2	-0,6
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-2,2 ^б (-3,1; -1,3)	-2,6 ^б (-3,5; -1,7)	N/A ^в

^а ГТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването

^б p<0,001 в сравнение с плацебо

^в Неприложимо

^г p=0,013 в сравнение с плацебо

Активно-контролирани проучвания

Канаглифлозин се сравнява с глимепирид в комбинирана терапия с метформин и със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (вж. таблица 5). Канаглифлозин 100 mg веднъж дневно като двойна терапия с метформин дава подобни редукции на HbA_{1c} спрямо изходната стойност, а дозата от 300 mg дава по-високи редукции ($p < 0,05$) на HbA_{1c} в сравнение с глимепирид, следователно показва не по-малка ефективност. По-малка част от пациентите, лекувани с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно (5,6%) и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно (4,9%), са получили поне един епизод/пристъп на хипогликемия по време на 52-седмичното лечение в сравнение с групата, лекувана с глимепирид (34,2%). В проучване, сравняващо канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и ситаглиптин 100 mg в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно, канаглифлозин показва не по-ниски ($p < 0,05$) и по-високи ($p < 0,05$) редукции на HbA_{1c} в сравнение със ситаглиптин. Случаите на епизоди/пристъпи на хипогликемия при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и ситаглиптин 100 mg са съответно 40,7% и 43,2%. Наблюдава се значимо подобрене по отношение на телесното тегло и понижаване на систолното кръвно налягане както в сравнение с глимепирид, така и със ситаглиптин.

Таблица 5: Резултати от активно-контролирани проучвания за ефикасност^a

В сравнение с глимепирид в комбинирана терапия с метформин (52 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Глимепирид (титриране) + метформин (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,78	7,79	7,83
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,82	-0,93	-0,81
Разлика в сравнение с глимепирид (коригирана средна) (95% CI)	-0,01 ^o (-0,11; 0,09)	-0,12 ^o (-0,22; -0,02)	N/A ^B
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна) в kg	86,8	86,6	86,6
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-4,2	-4,7	1,0
Разлика в сравнение с глимепирид (коригирана средна) (95% CI)	-5,2 ^o (-5,7; -4,7)	-5,7 ^o (-6,2; -5,1)	N/A ^B
В сравнение със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (52 седмици)			
	Канаглифлозин 300 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N=377)		Ситаглиптин 100 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N=378)
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,12		8,13
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-1,03		-0,66
Разлика в сравнение със ситаглиптин (коригирана средна) (95% CI)	-0,37 ^o (-0,50; -0,25)		N/A ^B
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	47,6		35,3
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна) в kg	87,6		89,6
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,5		0,3
Разлика в сравнение със ситаглиптин (коригирана средна) (95% CI)	-2,8 ^r (-3,3; -2,2)		N/A ^B

-
- ^а ИТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.
- ^б $p < 0,05$
- ^в Неприложимо
- ^г $p < 0,001$

Специални популации

В две проучвания, проведени в специални популации (по-възрастни пациенти и пациенти със сърдечно-съдови заболявания или с висок риск от такива), канаглифлозин е добавен към текущото установено лечение на диабет (диета, монотерапия или комбинирана терапия).

По-възрастни пациенти

Общо 714 пациенти от ≥ 55 години до ≤ 80 години (227 пациенти от 65 години до < 75 години и 46 пациенти от 75 години до ≤ 80 години) с неадекватен гликемичен контрол на текущото лечение на диабет (лекарствени продукти, понижаващи глюкозата и/или диета и упражнения) са участвали в двойнослепо, плацебо-контролирано проучване за период от 26 седмици. Наблюдавани са статистически значими ($p < 0,001$) промени от изходното ниво на HbA_{1c} в сравнение с плацебо, с $-0,57\%$ и $-0,70\%$ съответно за 100 mg и 300 mg веднъж дневно (вж. точки 4.2 и 4.8).

Глюкоза в кръвта на гладно

При четири плацебо-контролирани проучвания, лечението с канаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към един или два перорални лекарствени продукта, понижаващи глюкозата, е довело до средни промени от изходните стойности на FPG в сравнение с плацебо, възлизащи съответно на $-1,2$ mmol/l до $-1,9$ mmol/l за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и $-1,9$ mmol/l до $-2,4$ mmol/l за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно. Тези понижения се запазват през целия период на лечение и са близо до максималните след първия ден на лечение.

Постпрандиална глюкоза

При определяне на глюкозен профил, канаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към един или два перорални лекарствени продукти, понижаващи глюкозата, намалява изходните стойности на постпрандиалната глюкоза съответно с $-1,5$ mmol/l до $-2,7$ mmol/l за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и $-2,1$ mmol/l до $-3,5$ mmol/l за 300 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо, което се дължи на понижаването на концентрацията на глюкоза преди хранене и на намаленото отклонение на постпрандиалната глюкоза.

Телесно тегло

Канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно като монотерапия и като двойна и тройна допълнителна терапия води до статистически значимо понижаване на процента на телесното тегло на 26-а седмица в сравнение с плацебо. При две 52-седмични активно-контролирани проучвания, сравняващи канаглифлозин с глимепирид и ситаглиптин, трайните и статистически значими средни понижения на процента на телесното тегло за канаглифлозин като допълнителна терапия към метформин са $-4,2\%$ и $-4,7\%$ съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно, в сравнение с комбинация от глимепирид и метформин ($1,0\%$) и $-2,5\%$ за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в комбинация от метформин и сулфанилурейно производно в сравнение със ситаглиптин в комбинация с метформин и сулфанилурейно производно ($0,3\%$).

Подгрупа пациенти ($N=208$) от активно-контролираното проучване на двойна терапия с метформин, които са подложени на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) и компютърна томография (СТ) на корем за оценка на телесната структура, показват, че приблизително две трети от загубата на тегло при канаглифлозин се дължат на загуба на мастна тъкан, като се губят сходни количества висцерална и коремна подкожна мастна тъкан. 211 пациенти от клиничното проучване при пациенти в старческа възраст са взели участие в подпроучване за телесната структура с използване на DXA анализ на телесната структура. То показва, че приблизително две трети от загубата на тегло, свързано с канаглифлозин, се дължи

на загуба на мастна тъкан в сравнение с плацебо. Не се наблюдават значителни промени на костната плътност в трабекуларната и кортикалната кост.

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

Проведен е предварително дефиниран междинен мета-анализ на установените големи сърдечно-съдови събития в клинични проучвания фаза 2 и 3 при 9 632 пациенти с диабет тип 2, включително 4 327 пациенти (44,9%) със сърдечно-съдово заболяване или с риск от такова, които участват в текущо кардиологично проучване. Коефициентът на риск за съставната първична крайна точка (времето до събитие на сърдечно-съдова смърт, нефатален инсулт, нефатален инфаркт на миокарда и нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация) за канаглифлозин (обобщени са двете дозировки) спрямо комбинирани активни и плацебо сравнителни продукти е 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); следователно няма данни за повишен сърдечно-съдов риск при лечение с канаглифлозин спрямо сравнителните продукти. Коефициентът на риск при дози от 100 mg и от 300 mg веднъж дневно е сходен.

Кръвно налягане

При анализ на четири 26-седмични, плацебо-контролирани проучвания (N=2 313), лечението с канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно е довело до средни понижения на систолното кръвно налягане, съответно с -3,9 mmHg и -5,3 mmHg, в сравнение с плацебо (-0,1 mmHg), както и до по-слаб ефект върху диастолното кръвно налягане със средни изменения за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно съответно -2,1 mmHg и -2,5 mmHg, в сравнение с плацебо (-0,3 mmHg). Няма значими промени в сърдечната честота.

Пациенти с изходни стойности на HbA_{1c} > 10% до $\leq 12\%$

Подпроучване при пациенти с изходни стойности на HbA_{1c} > 10% до $\leq 12\%$ показва, че лечение с канаглифлозин като монотерапия води до понижение спрямо изходните стойности на HbA_{1c} (без корекция за плацебо) с -2,13% и -2,56% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно.

МЕТФОРМИН

Проспективното, рандомизирано проучване (UKPDS) установява дългосрочната полза от интензивния контрол на кръвната захар при пациенти с диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех от лечение само с диета, показват:

- значимо намаляване на абсолютния риск от всяко свързано с диабета усложнение в групата на метформин (29,8 събития/1 000 пациентогодини) спрямо пациентите оставени само на диета (43,3 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0023$ и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфонилурейни продукти и на монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0034$
- значимо намаляване на абсолютния риск от свързаната с диабет смъртност: метформин 7,5 събития/1 000 пациентогодини, само на диета 12,7 събития/1 000 пациентогодини, $p=0,017$
- значимо намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациентогодини спрямо само на диета 20,6 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,011$) и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфонилурейни продукти и на монотерапия с инсулин 18,9 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,021$)
- значимо намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 събития/1 000 пациентогодини, само на диета 18 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,01$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vokanamet във всички подгрупи на педиатричната популация при диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

VOKANAMET

Проучвания за биоеквивалентност при здрави доброволци показват, че Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/850 mg, and 150 mg/1 000 mg комбинирани таблетки са биоеквивалентни на едновременно прилагани съответстващи дози канаглифлозин и метформин като отделни таблетки.

Приложението на Vokanamet 150 mg/1 000 mg с храна не води до промени в общата експозиция на канаглифлозин. Няма промяна в AUC на метформин, обаче, средната пикова плазмена концентрация на метформин е била намалена с 16%, когато се прилага с храна. Забавено време за достигане на пикова плазмена концентрация се наблюдава и за двете съставки (2 часа за канаглифлозин и 1 час за метформин) след хранене. Малко вероятно е тези промени да имат клинично значение. Тъй като се препоръчва метформин да се приема с храна, за да се намали честотата на стомашно-чревни нежелани реакции, препоръчва се Vokanamet да се приема с храна за намаляване на стомашно-чревната непоносимост, свързана с метформин.

КАНАГЛИФЛОЗИН

По същество фармакокинетиката на канаглифлозин е сходна при здрави доброволци и при пациенти с диабет тип 2. След перорално приложение на единична доза от 100 mg и 300 mg при здрави доброволци, канаглифлозин се абсорбира бързо, като пикова плазмена концентрация се постига 1 до 2 часа след приложение (медиана на T_{max}). Плазмената C_{max} и AUC на канаглифлозин се увеличават пропорционално на дозата от 50 mg до 300 mg. Привидният терминален полуживот ($t_{1/2}$) (изразен като среден $\pm$ стандартно отклонение) е $10,6 \pm 2,13$ часа и $13,1 \pm 3,28$ часа съответно за дозите от 100 mg и 300 mg. Стационарно състояние се постига след 4 до 5 дни прилагане на канаглифлозин от 100 mg до 300 mg веднъж дневно. Канаглифлозин не проявява зависима от времето фармакокинетика и кумулира в плазмата до 36% след многократни дози от 100 mg и 300 mg.

Абсорбция

Средната абсолютна перорална бионаличност на канаглифлозин е приблизително 65%. Приложението на богата на мазнини храна едновременно с канаглифлозин не повлиява фармакокинетиката, следователно Vokanamet може да се приема със или без храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Средният обем на разпределение (V_d) на канаглифлозин в стационарно състояние след единична интравенозна инфузия при здрави доброволци е 119 литра, което предполага широко разпределение в тъканите. Канаглифлозин се свързва във висока степен (99%) с плазмените протеини, предимно с албумин. Свързването с протеините не зависи от плазмените концентрации на канаглифлозин. Свързването с плазмените протеини не се повлиява значително при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Биотрансформация

О-глюкуронирането е основният метаболитен път за елиминиране за канаглифлозин, който се глюкуронира главно чрез UGT1A9 и UGT2B4 до два неактивни О-глюкуронид метаболита. CYP3A4-медирираният (оксидативен) метаболизъм на канаглифлозин при хора е минимален (приблизително 7%).

При *in vitro* проучвания, канаглифлозин не инхибира цитохром P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, или CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, нито индуцира CYP1A2,

CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 при по-високи от терапевтичните концентрации. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху CYP3A4 *in vivo* (вж. точка 4.5).

Елиминиране

След перорално приложение на единична доза [^{14}C] канаглифлозин при здрави доброволци 41,5%, 7,0%, и 3,2% от приетата радиоактивна доза се откриват в изпражненията съответно като канаглифлозин, хидроксилиран метаболит и О-глюкуронид метаболит. Ентерохепаталната циркулация на канаглифлозин е незначителна.

Приблизително 33% от приетата радиоактивна доза се екскретира в урината, предимно като О-глюкуронид метаболити (30,5%). По-малко от 1% от дозата се екскретира в урината като непроменен канаглифлозин. Бъбречният клирънс на дози от 100 mg и 300 mg канаглифлозин варира от 1,30 ml/min до 1,55 ml/min.

Канаглифлозин е вещество с нисък клирънс, със среден системен клирънс приблизително 192 ml/min при здрави доброволци след интравенозно приложение.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Открито проучване с прилагане на единична доза оценява фармакокинетиката на канаглифлозин 200 mg при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане (класифицирани по CrCl по формулата на Cockcroft-Gault) в сравнение със здрави доброволци. В проучването са включени 8 пациенти с нормална бъбречна функция ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с леко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} 50 \text{ ml/min}$ до $< 80 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{CrCl} 30 \text{ ml/min}$ до $< 50 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), както и 8 пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) на хемодиализа.

Наблюдава се умерено повишение на C_{max} на канаглифлозин със съответно 13%, 29% и 29% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, но не и при пациенти на хемодиализа. В сравнение със здрави доброволци плазмената AUC на канаглифлозин се повишава с приблизително 17%, 63% и 50% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, но остава сходна при пациенти с ТБН и здрави хора.

Канаглифлозин се отстранява незначително чрез хемодиализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

В сравнение с хора с нормална чернодробна функция средните геометрични съотношения на C_{max} и AUC_{∞} на канаглифлозин са съответно 107% и 110% при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) и съответно 96% и 111% при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) след прием на единична доза от 300 mg канаглифлозин.

Тези разлики не се смятат за клинично значими.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на канаглифлозин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на канаглифлозин при педиатрични пациенти.

Други специални популации

Фармакогенетика

И двете УДФ-глюкуронил трансферази UGT1A9 и UGT2B4 са обект на генетичен полиморфизъм. В сборен анализ на клинични данни при носители на UGT1A9*1/*3 са наблюдавани повишени стойности на AUC на канаглифлозин с 26% и при носители на UGT2B4*2/*2 с 18%. Не се очаква тези увеличения на експозицията на канаглифлозин да бъдат клинично значими. Ефектът при хомозиготните (UGT1A9*3/*3, честота < 0,1%) е вероятно по-изразен, но не е проучван.

Полът, расовата/етническата принадлежност или индексът на телесната маса не оказват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на канаглифлозин въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

МЕТФОРМИН

Абсорбция

След перорална доза метформин, $C_{\max}$ се достига след около 2,5 часа ($T_{\max}$). Абсолютната бионаличност на таблетка метформинов хидрохлорид от 500 mg или 850 mg при здрави индивиди е приблизително 50-60%. След перорална доза, неабсорбираната фракция, която се установява във фецеса, е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е насищаема и непълна. Приема се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна.

При препоръчителните дози и схеми на прилагане на метформин, плазмени концентрации в стационарно състояние се достигат в рамките на 24-48 часа и общо взето са под 1 $\mu\text{g/ml}$. При контролирани клинични проучвания $C_{\max}$ не надвишава 5 $\mu\text{g/ml}$, дори при максимални дози.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформин. След перорално приложение на таблетка от 850 mg са наблюдавани 40% по-ниска пикова плазмена концентрация, 25% намаление на AUC и 35-минутно удължаване на времето за достигане на пикова плазмена концентрация. Не е ясна клиничната значимост на тези находки.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Кръвният пик е по-нисък от плазмения пик и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният V_d варира между 63 и 276 литра.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. При хора не са установени метаболити.

Елиминиране

Бъбречния клирънс на метформин е > 400 ml/min, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза, привидният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

При увредена бъбречна функция, бъбречният клирънс е намален пропорционално на креатининовия клирънс и поради това елиминационният полуживот е удължен, което води до повишено ниво на метформин в плазмата.

Педиатрична популация

Проучване с единична доза: След единични дози метформинов хидрохлорид 500 mg, педиатричните пациенти са показали подобен фармакокинетичен профил с този, наблюдаван при здрави възрастни.

Проучване с многократно прилагане: Данните са ограничени до едно проучване. След многократно прилагане на дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни при педиатрични пациенти, пиковата C_{max} и AUC_{0-t} са намалени с около 33% и 40%, съответно в сравнение с възрастни диабетици, при които многократно са прилагани дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тъй като дозата е индивидуално титрирана въз основа на гликемичния контрол, това има ограничено клиничното значение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канаглифлозин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Канаглифлозин не показва ефекти върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове при експозиции до 19 пъти експозицията при максимална препоръчителна доза при хора (MRHD).

При проучване за ембриофеталното развитие при плъхове е наблюдавано забавяне в осификацията на метатарзалните кости при системна експозиция 73 пъти и 19 пъти по-висока от клиничната експозиция при дози от 100 mg и 300 mg. Не е известно дали забавянето на осификацията може да се отдаде на ефектите на канаглифлозин върху калциевата хомеостаза, наблюдавани при възрастни плъхове.

В проучване за пренаталното и постнаталното развитие при плъхове канаглифлозин, прилаган на женските пъхове от 6-и гестационен ден до 20-и ден на лактация, е довел до намалено тегло на мъжките и женските малки при токсични дози за майката > 30 mg/kg дневно (експозиции $\geq 5,9$ пъти по-високи от експозицията на канаглифлозин при MRHD). Токсичността за майката е ограничена до намалено наддаване на телесното тегло.

Проучване при млади плъхове, третирани с канаглифлозин от ден 1 до ден 90 след раждането, не показва повишена чувствителност в сравнение с ефектите, наблюдавани при възрастни плъхове. Въпреки това е забелязана дилатация на бъбречното легенче, с ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOEL) при експозиции 2,4 пъти и 0,6 пъти клиничната експозиция, съответно при дози от 100 mg и 300 mg, която не е била напълно обратима в рамките на приблизително един месец възстановителен период. Тъй като функционалното съзряване на бъбреците при плъхове продължава до 6-седмична възраст, трайните ренални находки при млади плъхове най-вероятно се дължат на намалената способност на развиващите се бъбреци на плъховете да се справят с увеличения обем на урината, свързан с канаглифлозин.

Канаглифлозин не увеличава честотата на тумори при мишки от двата пола в двугодишно проучване при дози от 10, 30 и 100 mg/kg. Най-високата доза от 100 mg/kg представлява до 14 пъти клиничната доза от 300 mg, въз основа на AUC експозицията. Канаглифлозин увеличава честотата на тестикуларни клетъчни тумори на Leydig при мъжки плъхове при всички проучвани дози (10, 30 и 100 mg/kg); най-ниската доза от 10 mg/kg е приблизително 1,5 пъти клиничната доза от 300 mg въз основа на AUC експозицията. По-високите дози канаглифлозин (100 mg/kg) при мъжки и женски плъхове повишават честотата на феохромоцитомы и бъбречни тубулни тумори. Въз основа на AUC експозицията, NOEL от 30 mg/kg/ден за феохромоцитомы и бъбречни тубулни тумори е приблизително 4,5 пъти експозицията при дневна клинична доза от 300 mg. Въз основа на предклинични и клинични

механистични проучвания, клетъчните тумори на Leydig, бъбречните тубулни тумори и феохромоцитомите се считат за специфични за плъховете. Бъбречните тубулни тумори и феохромоцитомите при плъхове, причинени от канаглифлозин, най-вероятно се дължат на малабсорбция на въглехидрати вследствие на интестинална SGLT1 инхибиторна активност в червата на плъховете; проведените механистични клинични проучвания не показват малабсорбция на въглехидрати при хората при прием на дози канаглифлозин до два пъти по-високи от максималната препоръчителна клинична доза. Клетъчните тумори на Leydig се асоциират с повишаването на лутеинизиращия хормон (LH), което е известен механизъм за образуване на клетъчни тумори на Leydig при плъхове. По време на 12-седмично проучване нестимулираният LH не се е повишил при пациенти от мъжки пол, лекувани с канаглифлозин.

Метформин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Оценка на риска за околната среда: не се очаква въздействие върху околната среда от клиничното използване на някое от активните вещества канаглифлозин или метформин във Vokanamet.

Канаглифлозин/Метформин

При проучване на ембриофеталното развитие при плъхове, самостоятелно приложен метформин (300 mg/kg/ден) предизвиква липса на/непълна осификация, докато самостоятелно приложен канаглифлозин (60 mg/kg/ден) няма ефекти. Когато канаглифлозин/метформин е прилаган в 60/300 mg/kg/ден (нива на експозиция 11 и 13 пъти клиничната експозиция за канаглифлозин и метформин, съответно, в дози 300/2 000 mg), ефектите са по-изразени в сравнение с метформин самостоятелно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

50 mg/850 mg
Макрогол 3350
Поливинилов алкохол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE бутилка, със защитена от деца запушалка, с индукционно запечатване и сушител.
Бутилките съдържат 20 или 60 филмирани таблетки.

Опаковки:

1 x 20 филмирани таблетки

1 x 60 филмирани таблетки

180 (3 x 60) филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/918/001 (20 таблетки)

EU/1/14/918/002 (60 таблетки)

EU/1/14/918/003 (180 таблетки)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 април 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат (canagliflozin hemihydrate), съответстващ на 50 mg канаглифлозин (canagliflozin) и 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетката е бежова, с форма на капсула, с дължина 21 mm, с незабавно освобождаване, филмирана и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „551“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vokanamet е показан при възрастни на 18 и повече години със захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол:

- при пациенти, при които не се постига задоволителен контрол при максимално поносимите за тях дози метформин самостоятелно
- при пациенти на максимално поносимите за тях дози метформин заедно с други антихипергликемични лекарствени продукти, включително инсулин, когато не се постига задоволителен гликемичен контрол (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни при различни допълнителни терапии)
- при пациенти, които вече са лекувани с комбинацията канаглифлозин и метформин под формата на отделни таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата на антихипергликемичната терапия с Vokanamet трябва да бъде индивидуализирана въз основа на текущата схема на пациента, ефективността и поносимостта, като се използва препоръчителната дневна доза от 100 mg или 300 mg канаглифлозин и без да се превишава максималната препоръчителна дневна доза метформин перорално.

При пациенти, незадоволително контролирани с максималната поносима доза метформин

При пациенти, при които не се постига задоволителен контрол с метформин, препоръчителната начална доза на Vokanamet трябва да осигури доза канаглифлозин 50 mg два пъти дневно плюс дозата метформин, приемана до момента или най-близката подходяща терапевтична доза. При

пациенти, които понасят добре доза Vokanamet, съдържаща 50 mg канаглифлозин, и които се нуждаят от по-строг гликемичен контрол, дозата може да бъде увеличена на Vokanamet, съдържащ 150 mg канаглифлозин два пъти дневно (вж. по-долу и точка 4.4).

При пациенти, които преминават от комбинация на канаглифлозин и метформин като отделни таблетки

При пациенти, които преминават от комбинация на канаглифлозин и метформин като отделни таблетки, Vokanamet трябва да се започне при същата обща дневна доза на канаглифлозин и метформин, приемана до момента или най-близката подходяща терапевтична доза метформин.

Преди пациентът да премине на Vokanamet трябва да се обмисли титриране на дозата канаглифлозин (добавена към оптималната доза метформин).

При пациенти, понасящи добре Vokanamet, съдържащ 50 mg канаглифлозин, които се нуждаят от по-строг гликемичен контрол, дозата може да бъде увеличена на Vokanamet, съдържащ 150 mg канаглифлозин.

Трябва да се внимава, когато се увеличава дозата на Vokanamet от 50 mg на 150 mg канаглифлозин при пациенти ≥ 75 -годишна възраст, пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, или други пациенти, при които първоначалната, предизвикана от канаглифлозин диуреза представлява риск (вж. точка 4.4). При пациенти с данни за хиповолемия се препоръчва коригиране на състоянието преди започване на канаглифлозин (вж. точка 4.4).

Когато Vokanamet се използва като допълнителна терапия към инсулин или инсулинов секретагог (напр. сулфанилурейно производно), може да се обмисли прилагане на по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог за редуциране на риска от хипогликемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Тъй като метформин се елиминира частично чрез бъбреците и пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, Vokanamet трябва да се използва с повишено внимание с напредване на възрастта. Необходимо е редовно проследяване на бъбречната функция, за да се подпомогне превенцията на лактатна ацидоза, свързана с прием на метформин, особено при пациенти в старческа възраст. Рискът от появата на хиповолемия, свързана с приема на канаглифлозин следва да се вземе под внимание (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² до < 90 ml/min/1,73 m² или креатининов клирънс (CrCl) 60 ml/min до < 90 ml/min, не се налага коригиране на дозата.

Vokanamet не трябва да се използва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² или CrCl < 60 ml/min), поради активното вещество метформин (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Vokanamet не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане, поради активното вещество метформин (вж. точки 4.3 и 5.2). Няма клиничен опит с Vokanamet при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vokanamet при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение

Vokanamet трябва да се приема два пъти дневно с храна за намаляване на стомашно-чревните нежелани ефекти, свързани с метформин. Таблетките трябва да се поглъщат цели.

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да бъде приета веднага щом пациентът си спомни; освен ако не е наближило времето за следващата доза, в този случай пациентите трябва да пропуснат пропуснатата доза и да приемат лекарството при следващото редовно определено време.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Диабетна кетоацидоза, диабетна прекома;
- Умерено и тежко бъбречно увреждане (пациенти с $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (вж. точки 4.2 и 4.4);
- Остри състояния, които могат да променят бъбречната функция, като дехидратация, тежка инфекция, шок (вж. точка 4.4);
- Остро или хронично заболяване, което може да причини тъканна хипоксия, като сърдечна или дихателна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда, шок;
- Чернодробно увреждане, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точки 4.2 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Vokanamet не е проучван при пациенти с диабет тип 1 и затова не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно (с висока смъртност при липса на навременно лечение), метаболитно усложнение, което може да се дължи на натрупването на метформин. Съобщените случаи на лактатна ацидоза при пациенти на лечение с метформин са настъпили основно при диабетици със значима бъбречна недостатъчност. Честотата на лактатна ацидоза може и трябва да бъде намалена и чрез оценка на други свързани рискови фактори, като лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност и други състояния, свързани с хипоксия.

Диагноза

Рискът от развитие на лактатна ацидоза трябва да се има предвид в случай на неспецифични признаци, като мускулни спазми с храносмилателни разстройства, като коремна болка и тежка астения.

Това може да бъде последвано от ацидозна диспнея, коремна болка, хипотермия и кома. Диагностичните лабораторни находки са понижено рН на кръвта, плазмени нива на лактата над 5 mmol/l и повишени анионна разлика и съотношение лактат/пируват. Ако има съмнение за метаболитна ацидоза, лечението с лекарствения продукт трябва да се прекрати и пациентът трябва да се хоспитализира незабавно (вж. точка 4.9).

Лекарите трябва да предупредят пациентите за риска и симптомите на лактатна ацидоза.

Бъбречна функция

Тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците и натрупването на метформин може да ускори лактатната ацидоза, eGFR или креатининовия клирънс трябва да се изследват преди започване на лечението и редовно след това:

- поне веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция
- най-малко два до четири пъти годишно при пациенти с eGFR (креатининов клирънс) на долната граница на нормата и при пациенти в старческа възраст.

Намалената бъбречна функция при пациенти в старческа възраст се среща често и е без симптоми. Трябва да се обърне специално внимание в случаи, при които бъбречната функция може да се увреди, например при започване на антихипертензивно или диуретично лечение и когато се започва лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Приложение на йодни контрастни вещества

Интравакуларното приложение на йодни контрастни вещества при радиологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност. Това може да предизвика натрупване на метформин, което може да повиши риска от лактатна ацидоза. Приемът на Vokanamet трябва да се прекрати преди или по време на изследването и да не бъде подновяван до 48 часа след това и само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че тя е нормална (вж. точка 4.5).

Хирургична интервенция

Тъй както Vokanamet съдържа метформин, лечението трябва да бъде преустановено 48 часа преди планова операция с обща, спинална или перидурална анестезия. Лечението може да се започне отново не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяване на храненето през устата и само ако е установена нормална бъбречна функция.

Употреба при пациенти с риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия

Поради механизма си на действие канаглифлозин предизвиква осмотична диуреза чрез увеличаване на екскрецията на глюкоза с урината (UGE), което може да намали вътресъдовия обем и да понижи кръвното налягане (вж. точка 5.1). В контролирани клинични проучвания с канаглифлозин е наблюдавано увеличаване на нежеланите реакции, свързани с хиповолемия (напр. замайване при изправяне, ортостатична хипотония или хипотония) по-често при дозата от 300 mg, най-често в първите три месеца (вж. точка 4.8).

Трябва да се подхожда с внимание при пациенти, при които спадането на кръвното налягане, предизвикано от канаглифлозин, може да представлява риск, като пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, пациенти на антихипертензивна терапия с анамнеза за хипотония, пациенти на диуретици, или пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точки 4.2 и 4.8).

Поради хиповолемия, обикновено са наблюдавани малки средни понижения на eGFR в рамките на първите 6 седмици от започване на лечението с канаглифлозин. При пациенти, чувствителни към по-значителни намаления на вътресъдовия обем, както е описано по-горе, понякога се наблюдава по-голяма редукция на eGFR ($> 30\%$), която впоследствие се подобрява и в редки случаи се налага прекъсване на лечението с канаглифлозин (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за симптоми на хиповолемия. Канаглифлозин не се препоръчва за употреба при пациенти, които получават бримкови диуретици (вж. точка 4.5) или които са с хиповолемия, например поради остро заболяване (като например стомашно-чревно заболяване).

При пациенти, получаващи Vokanamet, в случай на интеркурентни състояния, които могат да доведат до хиповолемия (като стомашно-чревно заболяване), се препоръчва внимателно

наблюдение на статуса (например физикален преглед, измервания на кръвното налягане, лабораторни тестове, включително функционални изследвания на бъбреците) и серумните електролити. Временно прекъсване на лечението с Vokanamet може да се обмисли при пациенти, които развиват хиповолемия по време на лечението с Vokanamet, до коригиране на състоянието. При прекъсване на лечението трябва да се обмисли по-често проследяване на глюкозата в кръвта.

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи, са докладвани в клинични изпитвания и в пост-маркетинговия период при пациенти, лекувани с инхибитори на SGLT2, включително канаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени нива на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно, дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози канаглифлозин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. При появата на тези симптоми пациентите трябва да се изследват за кетоацидоза незабавно, независимо от нивото на кръвната глюкоза.

При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с Vokanamet трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. И в двата случая лечението с Vokanamet може да се възобнови, след като състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с Vokanamet трябва да се вземат предвид тези факти от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск за ДКА, включително пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (например пациенти с диабет тип 2, с ниски нива на С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (Latent autoimmune diabetes in adults, LADA), или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишена нужда от инсулин поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти SGLT2 инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечение с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за ДКА по време на лечение с инхибитор на SGLT2, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на канаглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и Vokanamet не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични изпитвания показват, че ДКА възниква най-често, когато пациенти с диабет тип 1 се лекуват с инхибитори на SGLT2

Повишен хематокрит

При лечение с канаглифлозин се наблюдава повишение в стойностите на хематокрита (вж. точка 4.8), затова се препоръчва повишено внимание при пациенти с вече повишен хематокрит.

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Пациентите в старческа възраст са изложени на по-голям риск от хиповолемия и е по-вероятно да бъдат лекувани с диуретици, както и да имат нарушена бъбречна функция. При пациенти ≥ 75 -годишна възраст се съобщава за по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (например замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония). Освен това при такива пациенти са съобщени по-големи понижения на eGFR (вж. точки 4.2 и 4.8).

Генитални гъбични инфекции

В съответствие с механизма на инхибиране на Na^+ -глюкозен транспортер тип 2 (SGLT2) с повишена UGE, в клинични проучвания са съобщени случаи на вулвовагинална кандидоза при жените и баланит или баланопостит при мъжете (вж. точка 4.8). При мъжете и жените с анамнеза на генитални гъбични инфекции съществува по-голяма вероятност да развият инфекция. Баланит или баланопостит се появяват предимно при необрязаните мъже. В редки случаи се съобщава за фимоза и понякога се извършва обрязване. По-голямата част от гениталните гъбични инфекции са лекувани с локални противогъбични лекарства, предписани или от медицински специалист, или като самолечение, като същевременно се продължава лечението с Vokanamet.

Сърдечна недостатъчност

Опитът с клас III според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) е ограничен и липсва опит в клинични проучвания с канаглифлозин при клас IV по NYHA.

Лабораторни изследвания на урината

Поради механизма на действие на канаглифлозин, пациентите, приемащи Vokanamet, ще дадат положителен тест за глюкоза в урината.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия с Vokanamet, но такива са провеждани с отделните активни вещества (канаглифлозин и метформин). Едновременното приложение на канаглифлозин (300 mg веднъж дневно) и метформин (2 000 mg веднъж дневно) не е имало клинично значим ефект върху фармакокинетиката нито на канаглифлозин, нито на метформин.

КАНАГЛИФЛОЗИН

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Ефектът на канаглифлозин може да се насложи към ефекта на диуретиците и може да увеличи риска от обезводняване и хипотония (вж. точка 4.4).

Канаглифлозин не се препоръчва за употреба при пациенти, приемащи бримкови диуретици.

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози, като сулфанилурейни производни, могат да предизвикат хипогликемия. Следователно може да се наложи употребата на по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия, когато се използва в комбинация с Vokanamet (вж. точки 4.2 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху канаглифлозин

Метаболизмът на канаглифлозин се осъществява основно чрез конюгиране с глюкурониди, медирано от UDP-глюкуронил трансферазите 1A9 (UGT1A9) и 2B4 (UGT2B4). Канаглифлозин се транспортира от Р-гликопротеина (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Ензимни индуктори (като жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], рифампицин, барбитурати, фенитоин, карбамазепин, ритонавир, ефавиренц) могат да доведат до намаляване на експозицията на канаглифлозин. След едновременно приложение на канаглифлозин с рифампицин (индуктор на различни активни транспортери и лекарствометаболизиращи ензими) са наблюдавани 51% и 28% понижение на системната експозиция (площта под кривата, AUC) и максималната концентрация (C_{max}) на канаглифлозин. Тези понижения в експозицията на канаглифлозин могат да намалят ефикасността.

Ако трябва да се прилага комбиниран индуктор на тези UGT ензими и транспортни протеини съвместно с канаглифлозин, следва да се проследява гликемичният контрол, за да се направи оценка на терапевтичния отговор към канаглифлозин. Ако трябва да се прилага индуктор на тези UGT ензими съвместно с канаглифлозин, може да се обмисли увеличаване на дозата до 150 mg два пъти дневно, ако пациентите понастоящем понасят канаглифлозин 50 mg два пъти дневно и се налага допълнителен гликемичен контрол (вж. точки 4.2 и 4.4).

Холестирамин може потенциално да намали експозицията на канаглифлозин. Приемът на канаглифлозин трябва става поне един час преди или 4-6 часа след прилагането на секвестрант на жлъчните киселини, за да се сведе до минимум възможното повлияване на абсорбцията.

Проучванията за лекарствени взаимодействия дават основание да се предположи, че фармакокинетиката на канаглифлозин не се повлиява от метформин, хидрохлоротиазид, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрол), циклоспорин и/или пробенецид.

Ефекти на канаглифлозин върху други лекарствени продукти

Дигоксин

Комбинацията от 300 mg канаглифлозин веднъж дневно в продължение на 7 дни с единична доза от 0,5 mg дигоксин, последвани от 0,25 mg дневно в продължение на 6 дни води до 20% увеличение на AUC и 36% увеличение на C_{max} на дигоксин, дължащо се вероятно на инхибиране на Р-гликопротеина. Наблюдавано е, че канаглифлозин инхибира Р-гликопротена *in vitro*. Пациентите, приемащи дигоксин или други сърдечни гликозиди (например дигитоксин), трябва да бъдат наблюдавани адекватно.

Дабигатран

Ефектът върху дабигатран етексилат (субстрат на Р-gp) при едновременно прилагане с канаглифлозин (слаб Р-gp инхибитор) не е проучван. Тъй като концентрациите на дабигатран може да се увеличат в присъствие на канаглифлозин, е необходимо проследяване (за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се комбинира с канаглифлозин.

Симвастатин

Комбинацията от 300 mg канаглифлозин веднъж дневно в продължение на 6 дни с единична доза симвастатин (CYP3A4 субстрат) 40 mg води до 12% увеличение на AUC и 9% увеличение на C_{max} на симвастатин и 18% увеличение на AUC и 26% увеличение на C_{max} на симвастатиновата киселина. Увеличението на експозицията на симвастатин и симвастатинова киселина не се счита за клинично значимо.

Не може да бъде изключено инхибиране на BCRP от канаглифлозин на интестинално ниво и следователно може да възникне увеличена експозиция при лекарствени продукти,

транспортирани от BCRP, например някои статини като розувастатин и някои противоракови лекарствени продукти.

При проучвания за лекарствени взаимодействия, канглифозин в стационарно състояние няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрол), глибенкламид, парацетамол, хидрохлоротиазид или варфарин.

Повлияване на резултатите от лабораторни изследвания

1,5-AG тест

Повишенията в уринната екскреция на глюкоза с канглифозин могат да дадат фалшиви ниски нива на 1,5-анхидроглицитол (1,5-AG) и да направят измерванията на 1,5-AG ненадеждни при оценката на гликемичния контрол. Ето защо, 1,5-AG тестове не трябва да се използват за оценка на гликемичния контрол при пациенти на Vokanamet. За повече подробности е препоръчително да се осъществи контакт със съответния производител на 1,5-AG теста.

МЕТФОРМИН

Комбинации, които не се препоръчват

Алкохол

Има повишен риск от лактатна ацидоза при остра алкохолна интоксикация (особено в случаи на гладуване, недोхранване или чернодробна недостатъчност), дължащ се на активното вещество метформин във Vokanamet (вж. точка 4.4). Консумацията на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол трябва да се избягва.

Йодни контрастни вещества

Интраваскуларното приложение на йодирани контрастни вещества при радиологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, водеща до натрупване на метформин и риск от лактатна ацидоза. Ето защо, приемът на Vokanamet трябва да се прекрати преди или по време на изследването и да не бъде подновяван до 48 часа след това и само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че тя е нормална (вж. точка 4.4).

Катионни лекарствени продукти

Катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция (напр. циметидин) могат да взаимодействат с метформин чрез конкуриране за обща ренална тубулна транспортна система. Проучване, проведено при седем здрави доброволци показва, че циметидин, приложен в доза 400 mg два пъти дневно, повишава с 50% AUC и с 81% C_{max} на метформин. Следователно, когато се прилагат едновременно катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция, трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол, адаптиране на дозата в рамките на препоръчаната дозировка и промени в лечението на диабета (вж. точки 4.4 и 5.1).

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Глюкокортикоидите (прилагани по системно и локално), бета-2-агонистите и диуретиците имат присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и да се извършва по-често проследяване на кръвната захар, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на лекарствените продукти, понижаващи глюкозата трябва да се коригира по време на лечението с друг лекарствен продукт и при преустановяването му.

Диуретиците (особено бримковите диуретици) могат да повишат риска от лактатна ацидоза, свързан с метформин, поради техния потенциал за намаляване на бъбречната функция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на канаглифлозин самостоятелно или на Vokanamet при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ограничен обем данни за употребата на метформин при бременни жени не показва повишен риск от вродени малформации. Проучванията при животни с метформин не показват вредни ефекти във връзка с бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Vokanamet не трябва да се прилага по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с Vokanamet трябва да се преустанови.

Кърмене

Не са провеждани проучвания при животни в период на лактация с комбинираните активни вещества на Vokanamet. Не е известно дали канаглифлозин и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на канаглифлозин/метаболитите в млякото, както и фармакологично медираните ефекти в кърменото поколение и при млади плъхове с експозиция на канаглифлозин (вж. точка 5.3). Метформин се екскретира в кърмата в малки количества. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Vokanamet не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на Vokanamet върху фертилитета при хора не е проучван. Не е наблюдавано влияние върху фертилитета при проучвания при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vokanamet не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска от хипогликемия, когато Vokanamet се използва като допълнителна терапия към инсулин или инсулинов секретagog, и за повишен риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия, като замаяване при изправяне (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

КАНАГЛИФЛОЗИН

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на канаглифлозин е оценена при 10 285 пациенти с диабет тип 2, включително 5 151 пациенти, лекувани с канаглифлозин в комбинация с метформин. В допълнение, 18-седмично, двойнослепо, плацебо-контролирано, фаза 2 проучване с приложение два пъти дневно (50 mg или 150 mg канаглифлозин като допълнителна терапия към 500 mg метформин) е проведено при 279 пациенти, от които 186 пациенти са били лекувани с канаглифлозин като допълнителна терапия към метформин.

Основната оценка на безопасността и поносимостта е проведена в сборен анализ (n=2 313) на четири 26-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания (монотерапия и допълнителна терапия към метформин, метформин и сулфанилурейно производно и метформин и пиоглитазон). Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно, вулвовагинална

кандидоза, инфекция на пикочните пътища и полиурия или полакиурия (т.е. често уриниране). Нежеланите реакции, водещи до прекратяване на лечението при $\geq 0,5\%$ от всички лекувани с канаглифлозин пациенти в тези проучвания, са вулвовагинална кандидоза (0,7% от жените) и баланит или баланопостит (0,5% от мъжете). Допълнителни анализи на безопасността (включително дългосрочни данни) от данни в цялата програма с канаглифлозин (плацебо- и активно-контролирани проучвания) са проведени за оценяване на съобщените нежелани събития, с цел идентифициране на нежелани реакции (вж. таблица 1) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в таблица 1 се основават на сборен анализ на четирите 26-седмични плацебо-контролирани проучвания ($n = 2\,313$), описани по-горе. Нежеланите реакции, съобщени при постмаркетинговата употреба на канаглифлозин в световен мащаб, също са включени в тази таблица. Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани по честота и системно-органен клас (SOC). Категориите за честота се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции (MedDRA) от плацебо-контролирани проучвания^a и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
много чести	Хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно
нечести	Дехидратация*
редки	Диабетна кетоацидоза**
<i>Нарушения на нервната система</i>	
нечести	Ортостатично замаяване*, синкоп*
<i>Съдови нарушения</i>	
нечести	Хипотония*, ортостатична хипотония*
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
чести	Констипация, жажда ^b , гадене
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
нечести	Обрив ^b , уртикария
с неизвестна честота	Ангиедем ^f
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	Костна фрактура ^d
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
чести	Полиурия или полакиурия ^e , инфекция на пикочните пътища (пиелонефрит и уросепсис са съобщени при постмаркетингова употреба)
нечести	Бъбречна недостатъчност (най-често в условията на хиповолемия)
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
много чести	Вулвовагинална кандидоза**,* ^ж
чести	Баланит или баланопостит**,* ^з
<i>Изследвания</i>	
чести	Дислипидемия ^и , повишен хематокрит**,* ^й

нечести	Повишен креатинин в кръвта ^{*,л} , повишена урея в кръвта ^{*,л} , повишен калий в кръвта ^{*,м} , повишен фосфат в кръвта ^н
---------	--

* Свързано с хиповолемия, вижте точка 4.4.

** Вижте точка 4.4.

а Профилите за безопасност съгласно данните от отделните основни проучвания (включително проучвания при пациенти с умерено бъбречно увреждане, по-възрастни пациенти [≥ 55 години до ≤ 80 години], пациенти с повишен сърдечно-съдов риск) като цяло съвпадат с нежеланите лекарствени реакции, посочени в тази таблица.

б Жажда включва термините жажда, сухота в устата и полидипсия.

в Обрив включва термините еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив и везикулозен обрив.

г Въз основа на постмаркетинговия опит с канаглифлозин.

гд Костна фрактура се съобщава при 0,7% и 0,6% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с 0,3% за плацебо. Вижте раздел костна фрактура по-долу за допълнителна информация.

де Полиурия или полакиурия включва термините полиурия, полакиурия, позиви за уриниране, никтурия и увеличаване отделянето на урина.

ж Вулвовагинална кандидоза включва термините вулвовагинална кандидоза, вулвовагинална гъбична инфекция, вулвовагинит, вагинална инфекция, вулвит и генитална гъбична инфекция.

з Баланит или баланопостит включва термините баланит, баланопостит, кандидозен баланит и генитална гъбична инфекция.

и Средните процентни увеличения от изходното ниво при 100 mg и 300 mg канаглифлозин спрямо плацебо, съответно, са за общ холестерол 3,4% и 5,2% спрямо 0,9%; за HDL-холестерол 9,4% и 10,3% спрямо 4,0%; за LDL-холестерол 5,7% и 9,3% спрямо 1,3%; за не-HDL-холестерол 2,2% и 4,4% спрямо 0,7%; за триглицериди 2,4% и 0,0% спрямо 7,6%.

й Средните промени от изходното ниво на хематокрита са 2,4% и 2,5% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 0,0% при плацебо групата.

к Средните процентни промени от изходното ниво на креатинина са 2,8% и 4,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 1,5% при плацебо групата.

л Средните процентни промени от изходното ниво на кръвната урея са 17,1% и 18,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 2,7% при плацебо групата.

м Средните процентни промени от изходното ниво на калия в кръвта са 0,5% и 1,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 0,6% при плацебо групата.

н Средните процентни промени от изходното ниво на серумния фосфат са 3,6% и 5,1% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, в сравнение с 1,5% при плацебо групата.

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с хиповолемия

В сборния анализ на четири 26-седмични, плацебо-контролирани проучвания, честотата на всички нежелани лекарствени реакции, свързани с хиповолемия (например замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония, дехидратация и синкоп) е 1,2% за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, 1,3% за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и 1,1% за плацебо. Честотата при лечение с канаглифлозин в двете активно-контролирани проучвания е сходна с тази при сравнителния продукт.

В специалното проучване по отношение на сърдечно-съдовата система, където пациентите като цяло са по-възрастни и с по-висок процент на усложнения на диабета, честотата на нежелани реакции, свързани с хиповолемия е 2,8% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, 4,6% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и 1,9% при плацебо.

За оценка на рисковите фактори за тези нежелани реакции е проведен по-обширен сборен анализ (N=9 439) на пациенти от осем контролирани фаза 3 проучвания с двете дози канаглифлозин. В този сборен анализ пациентите на бримкови диуретици, пациентите с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² и пациентите ≥ 75 -годишна възраст обикновено са с по-висока честота на тези нежелани реакции. При пациенти на бримкови диуретици случаите са 3,2% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 8,8% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в сравнение с 4,7% в контролната група. При пациенти с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² или CrCl от 30 до < 60 ml/min случаите са 4,8% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 8,1% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в сравнение с 2,6% в контролната група. При пациенти ≥ 75 -годишна възраст

случаите са 4,9% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 8,7% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в сравнение с 2,6% в контролната група (вж. точки 4.2 и 4.4).

В специалното проучване по отношение на сърдечно-съдовата система и по-обширния сборен анализ не се наблюдава увеличаване на случаите с преустановяване на терапията с канаглифлозин поради нежелани реакции, свързани с хиповолемия, и сериозни нежелани реакции, свързани с хиповолемия.

Хипогликемия при допълнителна терапия към инсулин и инсулинови секретагози

Честотата на хипогликемия е ниска (около 4%) в групите на лечение, включително плацебо, когато се използва като монотерапия или като допълнение към метформин. Когато канаглифлозин се добавя към лечение с инсулин, хипогликемия се наблюдава при 49,3%, 48,2% и 36,8% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо, а тежка хипогликемия се наблюдава при 1,8%, 2,7%, и 2,5% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо. Когато канаглифлозин е добавен към лечение със сулфанилурейно производно, хипогликемия се наблюдава при 4,1%, 12,5% и 5,8% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо (вж. точки 4.2 и 4.5).

Генитални гъбични инфекции

Вулвовагинална кандидоза (включително вулвовагинит и вулвовагинална гъбична инфекция) се съобщава при 10,4% и 11,4% от жените, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно, в сравнение с 3,2% при пациентки на плацебо. Повечето случаи на вулвовагинална кандидоза настъпват през първите четири месеца на лечение с канаглифлозин. Сред пациентките, приемащи канаглифлозин, 2,3% са имали повече от една инфекция. Общо 0,7% от всички пациентки са преустановили приема на канаглифлозин поради вулвовагинална кандидоза (вж. точка 4.4).

Кандидозен баланит или баланопостит се съобщава при 4,2% и 3,7% от мъжете, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно, в сравнение с 0,6% при пациенти на плацебо. Сред мъжете, приемащи канаглифлозин, 0,9% са имали повече от една инфекция. Общо 0,5% са преустановили приема на канаглифлозин поради кандидозен баланит или баланопостит. В редки случаи се съобщава за фимоза и в някои случаи е извършено обрязване. (вж. точка 4.4).

Инфекции на пикочните пътища

Инфекции на пикочните пътища се съобщават по-често при канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно (5,9% спрямо 4,3%) в сравнение с 4,0% при плацебо. Повечето инфекции са леки до умерени, без увеличение на появата на сериозни нежелани реакции. Пациентите се повлияват от стандартните лечения, като същевременно продължават лечението с канаглифлозин.

Костна фрактура

При проучване по отношение на сърдечно-съдовата система при 4 327 пациенти, с установен или висок сърдечно-съдов риск, честотата на костните фрактури е 1,6; 1,6 и 1,1 на 100 пациентогодини експозиция съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо, с дисбаланс на фрактурите, първоначално появил се в рамките на първите 26 седмици от лечението. При други проучвания по отношение на диабет тип 2 с канаглифлозин, в които е включена обща популация от приблизително 5 800 пациенти с диабет, не се наблюдава разлика в риска от фрактури в сравнение с контролите. След 104 седмици на лечение канаглифлозин не повлиява неблагоприятно костната минерална плътност.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

В сборен анализ на данните от осем плацебо-контролирани и активно-контролирани проучвания профилът на безопасност на канаглифлозин при пациенти в старческа възраст като

цяло съвпада с този при по-младите пациенти. Пациенти ≥ 75 -годишна възраст имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (като замайване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония) с честота 4,9%, 8,7% и 2,6% съответно за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и в контролната група. Съобщено е понижение на eGFR (-3,6% и -5,2%) при канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с контролната група (-3,0%) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Метформин

Таблица 2 представя нежелани лекарствени реакции по СОК и категории за честота, съобщавани при пациенти, които са приемали метформин като монотерапия и не са били наблюдавани при пациенти, получаващи канаглифлозин. Категориите за честота се основават на наличната информация от Кратката характеристика на продукта за метформин.

Таблица 2: Честота на нежеланите реакции при употреба на метформин в клинични проучвания и данни от постмаркетингов опит

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Много редки	Лактатна ацидоза, дефицит на витамин В ₁₂ ^a
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести	Нарушение на вкуса
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести	Стомашно-чревни симптоми ^b
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Много редки	Еритема, пруритус, уртикария
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Много редки	Отклонения в стойностите на чернодробните функционални показатели, хепатит

^a Продължителното лечение с метформин се свързва с намаляване на абсорбцията на витамин В₁₂, което много рядко може да доведе до клинично значим дефицит на витамин В₁₂ (напр. мегалобластна анемия).

^b Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит се срещат най-често при започване на терапията и отзвучават спонтанно в повечето случаи.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Канаглифлозин

Единични дози до 1 600 mg канаглифлозин при здрави доброволци и канаглифлозин 300 mg два пъти дневно в продължение на 12 седмици при пациенти с диабет тип 2 обикновено се понасят добре.

Метформин

При дози метформинов хидрохлорид до 85 g не е наблюдавана хипогликемия; въпреки това, при подобни обстоятелства е настъпила лактатна ацидоза. Предозиране с висока доза метформин или съпътстващи рискове могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно медицинско състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата.

Терапия

В случай на предозиране с Vokanamet е подходящо да се предприемат обичайните поддържащи мерки, като отстраняване на неабсорбирания материал от стомашно-чревния тракт, клинично наблюдение, симптоматична терапия, в зависимост от клиничното състояние на пациента. Най-ефективният метод за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата. Елиминирането на канаглифлозин по време на 4-часова хемодиализа е пренебрежимо. Канаглифлозин не се диализира чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, комбинация от перорални лекарства за понижаване на кръвната захар. АТС код: A10BD16

Механизъм на действие

Vokanamet комбинира два перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукта с различни и допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: канаглифлозин, инхибитор на транспортера SGLT2 и метформинов хидрохлорид, който е от клас бигванидини.

КАНАГЛИФЛОЗИН

Транспортерът SGLT2, експресиран в проксималните бъбречни тубули, отговаря за по-голямата част от реабсорбцията на филтрираната глюкоза от тубулния лумен. При пациенти с диабет се наблюдава повишена реабсорбция на глюкоза в бъбреците, която може да доведе до постоянно повишени концентрации на глюкоза в кръвта. Канаглифлозин е перорален инхибитор на SGLT2. Като инхибира SGLT2, канаглифлозин намалява реабсорбцията на филтрираната глюкоза и понижава бъбречния праг за глюкозата (renal threshold for glucose, RT_G), като по този начин повишава UGE и така понижава високите концентрации на глюкоза в плазмата посредством независим от инсулина механизъм при пациенти с диабет тип 2. Предизвиканата чрез инхибиране на SGLT2 UGE също така причинява осмотична диуреза, като диуретичният ефект води до понижаване на систолното кръвно налягане; от UGE следва загуба на калории, а от там редукция на телесното тегло, както доказват проучвания, проведени с пациенти с диабет тип 2.

Механизмът, по който канаглифлозин увеличава отделянето на глюкоза с урината, като директно понижава плазмената глюкоза, е независим от инсулина. В клинични проучвания с канаглифлозин е наблюдавано подобрене по отношение на хомеостатичния модел за оценка на бета-клетъчната функция (homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA beta-cell) и подобрен отговор на бета-клетъчната инсулинова секреция при определяне на глюкозен профил.

В проучвания фаза 3 приемът на канаглифлозин 300 mg веднъж дневно преди хранене води до по-голяма редукция на отклонението на постпрандиалната глюкоза в кръвта в сравнение с дозата от 100 mg веднъж дневно. Отчасти този ефект на дозата от 300 mg канаглифлозин може да се дължи на локалното инхибиране на интестиналния SGLT1 (важен интестинален глюкозен транспортер), свързано с преходно високи концентрации на канаглифлозин в интестиналния лумен преди абсорбцията на лекарствения продукт (канаглифлозин е слаб инхибитор на транспортера SGLT1). Проучванията не са показали малабсорбция на глюкоза при употреба на канаглифлозин.

МЕТФОРМИН

Метформин е бигванид с антихипергликемичен ефект, който намалява стойностите на глюкозата в плазмата, както на гладно така и след нахранване. Той не стимулира секрецията на инсулин и следователно не води до хипогликемия.

Метформин може да действа по три механизма:

- посредством намаляване продукцията на глюкоза в черния дроб, чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата
- в мускулите, чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното поемане и усвояване на глюкозата
- и забавяне на абсорбцията на глюкоза в червата.

Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген чрез въздействие върху гликоген синтетазата. Метформин повишава транспортния капацитет на мембранните глюкозни транспортери GLUT-1 и GLUT-4.

При хора, независимо от действието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е доказано при терапевтични дози при контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: метформин намалява нивата на общия холестерол, LDL-C и нивата на триглицеридите.

Фармакодинамични ефекти на канаглифлозин

След еднократно и многократно перорално приложение на дози канаглифлозин при пациенти с диабет тип 2 са наблюдавани понижаване на RT_G и поява на UGE, които са дозозависими. При начална стойност на RT_G приблизително 13 mmol/l, с 300 mg дневна доза за 24-часов период е наблюдавано максимално потискане на средната стойност на RT_G до приблизително 4 mmol/l до 5 mmol/l при пациенти с диабет тип 2 в проучвания фаза 1, което предполага нисък риск от хипогликемия, предизвикана от лечението. Понижаването на RT_G при пациенти с диабет тип 2, лекувани със 100 mg или 300 mg канаглифлозин веднъж дневно, е довело до повишена UGE, варираща от 77 g на ден до 119 g на ден по време на фаза 1 проучвания; наблюдаваната UGE е довела до загуба от 308 kcal на ден до 476 kcal на ден. Понижаването на RT_G и повишаване на UGE са запазват по време на 26-седмичния период на лечение при пациенти с диабет тип 2. Наблюдавани са умерени увеличения на дневното количество урина (в повечето случаи < 400 ml до 500 ml), които отслабват след няколко дни от лечението. Канаглифлозин временно увеличава отделянето на пикочна киселина в урината (на първия ден е увеличена с 19% в сравнение с изходната стойност, след което спада до 6% на ден 2 и до 1% на ден 13). Съпътствано е от трайно понижаване на концентрацията на серумната пикочна киселина с приблизително 20%.

Клинична ефикасност и безопасност

Съвместното приложение на канаглифлозин и метформин е проучвано при пациенти с диабет тип 2, незадоволително контролирани с метформин самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, понижаващи кръвната захар.

Не са провеждани клинични проучвания за ефикасност с Vokanamet, но биоеквивалентността на Vokanamet и канаглифлозин и метформин, приложени едновременно като самостоятелни таблетки, е доказана при здрави доброволци.

КАНАГЛИФЛОЗИН

Общо 10 285 пациенти с диабет тип 2 са участвали в девет двойно-слепи, контролирани клинични проучвания за ефикасност и безопасност, проведени с цел да се оцени ефектът на канаглифлозин върху гликемичния контрол, включително 5 151 пациенти, лекувани с канаглифлозин в комбинация с метформин. Разпределението по раса на пациентите, които

получават канаглифлозин е 72% от бялата раса, 16% азиатци, 4% чернокожи и 8% други групи. 16% от пациентите са от латиноамерикански произход. Приблизително 58% от пациентите са мъже. Средната възраст на пациентите е 59,6 години (граница от 21 години до 96 години), като 3 082 пациенти са ≥ 65 години и 510 пациенти са ≥ 75 години. 58% от пациентите имат индекс на телесната маса (BMI) ≥ 30 kg/m².

Плацебо-контролирани проучвания

Проведени са проучвания с канаглифлозин в комбинация с метформин, в комбинация със сулфанилурейно производно, в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно, в тройна комбинация с метформин и пиоглитазон и като допълнителна терапия към инсулин (вж. таблица 3). Като цяло, канаглифлозин дава клинично и статистически значими ($p < 0,001$) резултати за гликемичен контрол, в сравнение с плацебо, включително гликиран хемоглобин (HbA_{1c}), процент на пациенти, при които се достига HbA_{1c} < 7%, промяна от изходната стойност на плазмената глюкоза на гладно (FPG) и постпрандиалната глюкоза 2 часа след хранене (PPG). Освен това се наблюдават и редукции на телесното тегло и систолното кръвно налягане спрямо плацебо.

Таблица 3: Резултати от плацебо-контролирани клинични проучвания за ефикасност^a

Комбинирано лечение с метформин (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Плацебо + метформин (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,94	7,95	7,96
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,79	-0,94	-0,17
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,62 ^б (-0,76; -0,48)	-0,77 ^б (-0,91; -0,64)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA_{1c} < 7%	45,5 ^б	57,8 ^б	29,8
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	88,7	85,4	86,7
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-3,7	-4,2	-1,2
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-2,5 ^б (-3,1; -1,9)	-2,9 ^б (-3,5; -2,3)	N/A ^в
Тройна терапия с метформин и сулфанилурейно производно (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин и сулфанилурейно производно		Плацебо + метформин и сулфанилурейно производно (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,13	8,13	8,12
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,85	-1,06	-0,13
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,71 ^б (-0,90; -0,52)	-0,92 ^б (-1,11; -0,73)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA_{1c} < 7%	43,2 ^б	56,6 ^б	18,0
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	93,5	93,5	90,8
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,1	-2,6	-0,7
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-1,4 ^б (-2,1; -0,7)	-2,0 ^б (-2,7; -1,3)	N/A ^в

Допълнителна терапия към инсулин ^г (18 седмици)			
	Канаглифлозин + инсулин		Плацебо + инсулин (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,33	8,27	8,20
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,63	-0,72	0,01
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (97,5% CI)	-0,65 ^б (-0,73; -0,56)	-0,73 ^б (-0,82; -0,65)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA_{1c} < 7%	19,8 ^б	24,7 ^б	7,7
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	96,9	96,7	97,7
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-1,8	-2,3	0,1
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (97,5% CI)	-1,9 ^б (-2,2; -1,5)	-2,4 ^б (-2,8; -2,0)	N/A ^в

^а ГТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.

^б p<0,001 в сравнение с плацебо.

^в Неприложимо

^г Канаглифлозин като допълнителна терапия към инсулин (със и без други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата).

В допълнение на представените по-горе проучвания, резултатите от гликемичната ефикасност наблюдавани в 18-седмично подпроучване с комбинирана терапия със сулфанилурейно производно и в 26-седмично проучване с тройна терапия с метформин и пиоглитазон са подобни на тези, наблюдавани в други проучвания.

Специално проучване показва, че едновременно приложение на канаглифлозин 50 mg и 150 mg два пъти дневно, приложени като двойна терапия с метформин води до клинично и статистически значими резултати в сравнение с плацебо при гликемичния контрол, включително на HbA_{1c}, процентът пациенти, достигащи HbA_{1c} < 7%, промяна на изходната стойност на FPG и намаляване на телесното тегло, както е показано в таблица 4.

Таблица 4: Резултати за ефикасност от плацебо-контролирано клинично проучване на канаглифлозин, прилаган два пъти дневно^а

	Канаглифлозин		Плацебо (N=93)
	50 mg два пъти дневно (N=93)	150 mg два пъти дневно (N=93)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,63	7,53	7,66
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,45	-0,61	-0,01
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,44 ^б (-0,637; -0,251)	-0,60 ^б (-0,792; -0,407)	N/A ^в
Пациенти (%),при които се постига HbA _{1c} < 7%	47,8 ^г	57,1 ^б	31,5
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна)	90,59	90,44	90,37
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,8	-3,2	-0,6
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-2,2 ^б (-3,1; -1,3)	-2,6 ^б (-3,5; -1,7)	N/A ^в

^а ГТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването

^б p<0,001 в сравнение с плацебо

^в Неприложимо

^г p=0,013 в сравнение с плацебо

Активно-контролирани проучвания

Канаглифлозин се сравнява с глимепирид в комбинирана терапия с метформин и със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (вж. таблица 5). Канаглифлозин 100 mg веднъж дневно като двойна терапия с метформин дава подобни редукции на HbA_{1c} спрямо изходната стойност, а дозата от 300 mg дава по-високи редукции ($p < 0,05$) на HbA_{1c} в сравнение с глимепирид, следователно показва не по-малка ефективност. По-малка част от пациентите, лекувани с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно (5,6%) и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно (4,9%), са получили поне един епизод/пристъп на хипогликемия по време на 52-седмичното лечение в сравнение с групата, лекувана с глимепирид (34,2%). В проучване, сравняващо канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и ситаглиптин 100 mg в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно, канаглифлозин показва не по-ниски ($p < 0,05$) и по-високи ($p < 0,05$) редукции на HbA_{1c} в сравнение със ситаглиптин. Случаите на епизоди/пристъпи на хипогликемия при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и ситаглиптин 100 mg са съответно 40,7% и 43,2%. Наблюдава се значимо подобрене по отношение на телесното тегло и понижаване на систолното кръвно налягане както в сравнение с глимепирид, така и със ситаглиптин.

Таблица 5: Резултати от активно-контролирани проучвания за ефикасност^a

В сравнение с глимепирид в комбинирана терапия с метформин (52 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Глимепирид (титриране) + метформин (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,78	7,79	7,83
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,82	-0,93	-0,81
Разлика в сравнение с глимепирид (коригирана средна) (95% CI)	-0,01 ^o (-0,11; 0,09)	-0,12 ^o (-0,22; -0,02)	N/A ^B
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна) в kg	86,8	86,6	86,6
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-4,2	-4,7	1,0
Разлика в сравнение с глимепирид (коригирана средна) (95% CI)	-5,2 ^o (-5,7; -4,7)	-5,7 ^o (-6,2; -5,1)	N/A ^B
В сравнение със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (52 седмици)			
	Канаглифлозин 300 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N=377)		Ситаглиптин 100 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N=378)
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,12		8,13
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-1,03		-0,66
Разлика в сравнение със ситаглиптин (коригирана средна) (95% CI)	-0,37 ^o (-0,50; -0,25)		N/A ^B
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	47,6		35,3
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна) в kg	87,6		89,6
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,5		0,3
Разлика в сравнение със ситаглиптин (коригирана средна) (95% CI)	-2,8 ^r (-3,3; -2,2)		N/A ^B

-
- ^а ITT популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.
- ^б $p < 0,05$
- ^в Неприложимо
- ^г $p < 0,001$

Специални популации

В две проучвания, проведени в специални популации (по-възрастни пациенти и пациенти със сърдечно-съдови заболявания или с висок риск от такива), канаглифлозин е добавен към текущото установено лечение на диабет (диета, монотерапия или комбинирана терапия).

По-възрастни пациенти

Общо 714 пациенти от ≥ 55 години до ≤ 80 години (227 пациенти от 65 години до < 75 години и 46 пациенти от 75 години до ≤ 80 години) с неадекватен гликемичен контрол на текущото лечение на диабет (лекарствени продукти, понижаващи глюкозата и/или диета и упражнения) са участвали в двойнослепо, плацебо-контролирано проучване за период от 26 седмици. Наблюдавани са статистически значими ($p < 0,001$) промени от изходното ниво на HbA_{1c} в сравнение с плацебо, с $-0,57\%$ и $-0,70\%$ съответно за 100 mg и 300 mg веднъж дневно (вж. точки 4.2 и 4.8).

Глюкоза в кръвта на гладно

При четири плацебо-контролирани проучвания, лечението с канаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към един или два перорални лекарствени продукта, понижаващи глюкозата, е довело до средни промени от изходните стойности на FPG в сравнение с плацебо, възлизащи съответно на $-1,2$ mmol/l до $-1,9$ mmol/l за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и $-1,9$ mmol/l до $-2,4$ mmol/l за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно. Тези понижения се запазват през целия период на лечение и са близо до максималните след първия ден на лечение.

Постпрандиална глюкоза

При определяне на глюкозен профил, канаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към един или два перорални лекарствени продукти, понижаващи глюкозата, намалява изходните стойности на постпрандиалната глюкоза съответно с $-1,5$ mmol/l до $-2,7$ mmol/l за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и $-2,1$ mmol/l до $-3,5$ mmol/l за 300 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо, което се дължи на понижаването на концентрацията на глюкоза преди хранене и на намаленото отклонение на постпрандиалната глюкоза.

Телесно тегло

Канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно като монотерапия и като двойна и тройна допълнителна терапия води до статистически значимо понижаване на процента на телесното тегло на 26-а седмица в сравнение с плацебо. При две 52-седмични активно-контролирани проучвания, сравняващи канаглифлозин с глимепирид и ситаглиптин, трайните и статистически значими средни понижения на процента на телесното тегло за канаглифлозин като допълнителна терапия към метформин са $-4,2\%$ и $-4,7\%$ съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно, в сравнение с комбинация от глимепирид и метформин ($1,0\%$) и $-2,5\%$ за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в комбинация от метформин и сулфанилурейно производно в сравнение със ситаглиптин в комбинация с метформин и сулфанилурейно производно ($0,3\%$).

Подгрупа пациенти ($N=208$) от активно-контролираното проучване на двойна терапия с метформин, които са подложени на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) и компютърна томография (СТ) на корем за оценка на телесната структура, показват, че приблизително две трети от загубата на тегло при канаглифлозин се дължат на загуба на мастна тъкан, като се губят сходни количества висцерална и коремна подкожна мастна тъкан. 211 пациенти от клиничното проучване при пациенти в старческа възраст са взели участие в подпроучване за телесната структура с използване на DXA анализ на телесната структура. То показва, че приблизително две трети от загубата на тегло, свързано с канаглифлозин, се дължи

на загуба на мастна тъкан в сравнение с плацебо. Не се наблюдават значителни промени на костната плътност в трабекуларната и кортикалната кост.

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

Проведен е предварително дефиниран междинен мета-анализ на установените големи сърдечно-съдови събития в клинични проучвания фаза 2 и 3 при 9 632 пациенти с диабет тип 2, включително 4 327 пациенти (44,9%) със сърдечно-съдово заболяване или с риск от такова, които участват в текущо кардиологично проучване. Коефициентът на риск за съставната първична крайна точка (времето до събитие на сърдечно-съдова смърт, нефатален инсулт, нефатален инфаркт на миокарда и нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация) за канаглифлозин (обобщени са двете дозировки) спрямо комбинирани активни и плацебо сравнителни продукти е 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); следователно няма данни за повишен сърдечно-съдов риск при лечение с канаглифлозин спрямо сравнителните продукти. Коефициентът на риск при дози от 100 mg и от 300 mg веднъж дневно е сходен.

Кръвно налягане

При анализ на четири 26-седмични, плацебо-контролирани проучвания (N=2 313), лечението с канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно е довело до средни понижения на систолното кръвно налягане, съответно с -3,9 mmHg и -5,3 mmHg, в сравнение с плацебо (-0,1 mmHg), както и до по-слаб ефект върху диастолното кръвно налягане със средни изменения за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно съответно -2,1 mmHg и -2,5 mmHg, в сравнение с плацебо (-0,3 mmHg). Няма значими промени в сърдечната честота.

Пациенти с изходни стойности на HbA_{1c} > 10% до ≤ 12%

Подпроучване при пациенти с изходни стойности на HbA_{1c} > 10% до ≤ 12% показва, че лечение с канаглифлозин като монотерапия води до понижение спрямо изходните стойности на HbA_{1c} (без корекция за плацебо) с -2,13% и -2,56% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно.

МЕТФОРМИН

Проспективното, рандомизирано проучване (UKPDS) установява дългосрочната полза от интензивния контрол на кръвната захар при пациенти с диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех от лечение само с диета, показват:

- значимо намаляване на абсолютния риск от всяко свързано с диабета усложнение в групата на метформин (29,8 събития/1 000 пациентогодини) спрямо пациентите оставени само на диета (43,3 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0023$ и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфонилурейни продукти и на монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0034$
- значимо намаляване на абсолютния риск от свързаната с диабет смъртност: метформин 7,5 събития/1 000 пациентогодини, само на диета 12,7 събития/1 000 пациентогодини, $p=0,017$
- значимо намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациентогодини спрямо само на диета 20,6 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,011$) и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфонилурейни продукти и на монотерапия с инсулин 18,9 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,021$)
- значимо намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 събития/1 000 пациентогодини, само на диета 18 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,01$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vokanamet във всички подгрупи на педиатричната популация при диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

VOKANAMET

Проучвания за биоеквивалентност при здрави доброволци показват, че Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/850 mg, and 150 mg/1 000 mg комбинирани таблетки са биоеквивалентни на едновременно прилагани съответстващи дози канаглифлозин и метформин като отделни таблетки.

Приложението на Vokanamet 150 mg/1 000 mg с храна не води до промени в общата експозиция на канаглифлозин. Няма промяна в AUC на метформин, обаче, средната пикова плазмена концентрация на метформин е била намалена с 16%, когато се прилага с храна. Забавено време за достигане на пикова плазмена концентрация се наблюдава и за двете съставки (2 часа за канаглифлозин и 1 час за метформин) след хранене. Малко вероятно е тези промени да имат клинично значение. Тъй като се препоръчва метформин да се приема с храна, за да се намали честотата на стомашно-чревни нежелани реакции, препоръчва се Vokanamet да се приема с храна за намаляване на стомашно-чревната непоносимост, свързана с метформин.

КАНАГЛИФЛОЗИН

По същество фармакокинетиката на канаглифлозин е сходна при здрави доброволци и при пациенти с диабет тип 2. След перорално приложение на единична доза от 100 mg и 300 mg при здрави доброволци, канаглифлозин се абсорбира бързо, като пикова плазмена концентрация се постига 1 до 2 часа след приложение (медиана на T_{max}). Плазмената C_{max} и AUC на канаглифлозин се увеличават пропорционално на дозата от 50 mg до 300 mg. Привидният терминален полуживот ($t_{1/2}$) (изразен като среден $\pm$ стандартно отклонение) е $10,6 \pm 2,13$ часа и $13,1 \pm 3,28$ часа съответно за дозите от 100 mg и 300 mg. Стационарно състояние се постига след 4 до 5 дни прилагане на канаглифлозин от 100 mg до 300 mg веднъж дневно. Канаглифлозин не проявява зависима от времето фармакокинетика и кумулира в плазмата до 36% след многократни дози от 100 mg и 300 mg.

Абсорбция

Средната абсолютна перорална бионаличност на канаглифлозин е приблизително 65%. Приложението на богата на мазнини храна едновременно с канаглифлозин не повлиява фармакокинетиката, следователно Vokanamet може да се приема със или без храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Средният обем на разпределение (V_d) на канаглифлозин в стационарно състояние след единична интравенозна инфузия при здрави доброволци е 119 литра, което предполага широко разпределение в тъканите. Канаглифлозин се свързва във висока степен (99%) с плазмените протеини, предимно с албумин. Свързването с протеините не зависи от плазмените концентрации на канаглифлозин. Свързването с плазмените протеини не се повлиява значително при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Биотрансформация

О-глюкуронирането е основният метаболитен път за елиминиране за канаглифлозин, който се глюкуронира главно чрез UGT1A9 и UGT2B4 до два неактивни О-глюкуронид метаболита. CYP3A4-медирираният (оксидативен) метаболизъм на канаглифлозин при хора е минимален (приблизително 7%).

При *in vitro* проучвания, канаглифлозин не инхибира цитохром P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, или CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, нито индуцира CYP1A2,

CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 при по-високи от терапевтичните концентрации. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху CYP3A4 *in vivo* (вж. точка 4.5).

Елиминиране

След перорално приложение на единична доза [^{14}C] канаглифлозин при здрави доброволци 41,5%, 7,0%, и 3,2% от приетата радиоактивна доза се откриват в изпражненията съответно като канаглифлозин, хидроксилиран метаболит и О-глюкуронид метаболит. Ентерохепаталната циркулация на канаглифлозин е незначителна.

Приблизително 33% от приетата радиоактивна доза се екскретира в урината, предимно като О-глюкуронид метаболити (30,5%). По-малко от 1% от дозата се екскретира в урината като непроменен канаглифлозин. Бъбречният клирънс на дози от 100 mg и 300 mg канаглифлозин варира от 1,30 ml/min до 1,55 ml/min.

Канаглифлозин е вещество с нисък клирънс, със среден системен клирънс приблизително 192 ml/min при здрави доброволци след интравенозно приложение.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Открито проучване с прилагане на единична доза оценява фармакокинетиката на канаглифлозин 200 mg при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане (класифицирани по CrCl по формулата на Cockcroft-Gault) в сравнение със здрави доброволци. В проучването са включени 8 пациенти с нормална бъбречна функция ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с леко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} 50 \text{ ml/min}$ до $< 80 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{CrCl} 30 \text{ ml/min}$ до $< 50 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), както и 8 пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) на хемодиализа.

Наблюдава се умерено повишение на C_{max} на канаглифлозин със съответно 13%, 29% и 29% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, но не и при пациенти на хемодиализа. В сравнение със здрави доброволци плазмената AUC на канаглифлозин се повишава с приблизително 17%, 63% и 50% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, но остава сходна при пациенти с ТБН и здрави хора.

Канаглифлозин се отстранява незначително чрез хемодиализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

В сравнение с хора с нормална чернодробна функция средните геометрични съотношения на C_{max} и AUC_{∞} на канаглифлозин са съответно 107% и 110% при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) и съответно 96% и 111% при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) след прием на единична доза от 300 mg канаглифлозин.

Тези разлики не се смятат за клинично значими.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на канаглифлозин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на канаглифлозин при педиатрични пациенти.

Други специални популации

Фармакогенетика

И двете УДФ-глюкуронил трансферази UGT1A9 и UGT2B4 са обект на генетичен полиморфизъм. В сборен анализ на клинични данни при носители на UGT1A9*1/*3 са наблюдавани повишени стойности на AUC на канаглифлозин с 26% и при носители на UGT2B4*2/*2 с 18%. Не се очаква тези увеличения на експозицията на канаглифлозин да бъдат клинично значими. Ефектът при хомозиготните (UGT1A9*3/*3, честота < 0,1%) е вероятно по-изразен, но не е проучван.

Полът, расовата/етническата принадлежност или индексът на телесната маса не оказват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на канаглифлозин въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

МЕТФОРМИН

Абсорбция

След перорална доза метформин, C_{max} се достига след около 2,5 часа (T_{max}). Абсолютната бионаличност на таблетка метформинов хидрохлорид от 500 mg или 850 mg при здрави индивиди е приблизително 50-60%. След перорална доза, неабсорбираната фракция, която се установява във фецеса, е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е насищаема и непълна. Приема се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна.

При препоръчителните дози и схеми на прилагане на метформин, плазмени концентрации в стационарно състояние се достигат в рамките на 24-48 часа и общо взето са под 1 $\mu\text{g/ml}$. При контролирани клинични проучвания C_{max} не надвишава 5 $\mu\text{g/ml}$, дори при максимални дози.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформин. След перорално приложение на таблетка от 850 mg са наблюдавани 40% по-ниска пикова плазмена концентрация, 25% намаление на AUC и 35-минутно удължаване на времето за достигане на пикова плазмена концентрация. Не е ясна клиничната значимост на тези находки.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Кръвният пик е по-нисък от плазмения пик и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният V_d варира между 63 и 276 литра.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. При хора не са установени метаболити.

Елиминиране

Бъбречния клирънс на метформин е > 400 ml/min, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза, привидният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

При увредена бъбречна функция, бъбречният клирънс е намален пропорционално на креатининовия клирънс и поради това елиминационният полуживот е удължен, което води до повишено ниво на метформин в плазмата.

Педиатрична популация

Проучване с единична доза: След единични дози метформинов хидрохлорид 500 mg, педиатричните пациенти са показали подобен фармакокинетичен профил с този, наблюдаван при здрави възрастни.

Проучване с многократно прилагане: Данните са ограничени до едно проучване. След многократно прилагане на дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни при педиатрични пациенти, пиковата C_{max} и AUC_{0-t} са намалени с около 33% и 40%, съответно в сравнение с възрастни диабетици, при които многократно са прилагани дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тъй като дозата е индивидуално титрирана въз основа на гликемичния контрол, това има ограничено клиничното значение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канаглифлозин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Канаглифлозин не показва ефекти върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове при експозиции до 19 пъти експозицията при максимална препоръчителна доза при хора (MRHD).

При проучване за ембриофеталното развитие при плъхове е наблюдавано забавяне в осификацията на метатарзалните кости при системна експозиция 73 пъти и 19 пъти по-висока от клиничната експозиция при дози от 100 mg и 300 mg. Не е известно дали забавянето на осификацията може да се отдаде на ефектите на канаглифлозин върху калциевата хомеостаза, наблюдавани при възрастни плъхове.

В проучване за пренаталното и постнаталното развитие при плъхове канаглифлозин, прилаган на женските пъхове от 6-и гестационен ден до 20-и ден на лактация, е довел до намалено тегло на мъжките и женските малки при токсични дози за майката > 30 mg/kg дневно (експозиции $\geq 5,9$ пъти по-високи от експозицията на канаглифлозин при MRHD). Токсичността за майката е ограничена до намалено наддаване на телесното тегло.

Проучване при млади плъхове, третирани с канаглифлозин от ден 1 до ден 90 след раждането, не показва повишена чувствителност в сравнение с ефектите, наблюдавани при възрастни плъхове. Въпреки това е забелязана дилатация на бъбречното легенче, с ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOEL) при експозиции 2,4 пъти и 0,6 пъти клиничната експозиция, съответно при дози от 100 mg и 300 mg, която не е била напълно обратима в рамките на приблизително един месец възстановителен период. Тъй като функционалното съзряване на бъбреците при плъхове продължава до 6-седмична възраст, трайните ренални находки при млади плъхове най-вероятно се дължат на намалената способност на развиващите се бъбреци на плъховете да се справят с увеличения обем на урината, свързан с канаглифлозин.

Канаглифлозин не увеличава честотата на тумори при мишки от двата пола в двугодишно проучване при дози от 10, 30 и 100 mg/kg. Най-високата доза от 100 mg/kg представлява до 14 пъти клиничната доза от 300 mg, въз основа на AUC експозицията. Канаглифлозин увеличава честотата на тестикуларни клетъчни тумори на Leydig при мъжки плъхове при всички проучвани дози (10, 30 и 100 mg/kg); най-ниската доза от 10 mg/kg е приблизително 1,5 пъти клиничната доза от 300 mg въз основа на AUC експозицията. По-високите дози канаглифлозин (100 mg/kg) при мъжки и женски плъхове повишават честотата на феохромоцитомы и бъбречни тубулни тумори. Въз основа на AUC експозицията, NOEL от 30 mg/kg/ден за феохромоцитомы и бъбречни тубулни тумори е приблизително 4,5 пъти експозицията при дневна клинична доза от 300 mg. Въз основа на предклинични и клинични

механистични проучвания, клетъчните тумори на Leydig, бъбречните тубулни тумори и феохромоцитомите се считат за специфични за плъховете. Бъбречните тубулни тумори и феохромоцитомите при плъхове, причинени от канаглифлозин, най-вероятно се дължат на малабсорбция на въглехидрати вследствие на интестинална SGLT1 инхибиторна активност в червата на плъховете; проведените механистични клинични проучвания не показват малабсорбция на въглехидрати при хората при прием на дози канаглифлозин до два пъти по-високи от максималната препоръчителна клинична доза. Клетъчните тумори на Leydig се асоциират с повишаването на лутеинизиращия хормон (LH), което е известен механизъм за образуване на клетъчни тумори на Leydig при плъхове. По време на 12-седмично проучване нестимулираният LH не се е повишил при пациенти от мъжки пол, лекувани с канаглифлозин.

Метформин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Оценка на риска за околната среда: не се очаква въздействие върху околната среда от клиничното използване на някое от активните вещества канаглифлозин или метформин във Vokanamet.

Канаглифлозин/Метформин

При проучване на ембриофеталното развитие при плъхове, самостоятелно приложен метформин (300 mg/kg/ден) предизвиква липса на/непълна осификация, докато самостоятелно приложен канаглифлозин (60 mg/kg/ден) няма ефекти. Когато канаглифлозин/метформин е прилаган в 60/300 mg/kg/ден (нива на експозиция 11 и 13 пъти клиничната експозиция за канаглифлозин и метформин, съответно, в дози 300/2 000 mg), ефектите са по-изразени в сравнение с метформин самостоятелно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

50 mg/1 000 mg
Макрогол 3350
Поливинилов алкохол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE бутилка, със защитена от деца запушалка, с индукционно запечатване и сушител.
Бутилките съдържат 20 или 60 филмирани таблетки.

Опаковки:

1 x 20 филмирани таблетки

1 x 60 филмирани таблетки

180 (3 x 60) филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/918/004 (20 таблетки)
EU/1/14/918/005 (60 таблетки)
EU/1/14/918/006 (180 таблетки)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 април 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат (canagliflozin hemihydrate), съответстващ на 150 mg канаглифлозин (canagliflozin) и 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетката е светложълта, с форма на капсула, с дължина 21 mm, с незабавно освобождаване, филмирана и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „418“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vokanamet е показан при възрастни на 18 и повече години със захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол:

- при пациенти, при които не се постига задоволителен контрол при максимално поносимите за тях дози метформин самостоятелно
- при пациенти на максимално поносимите за тях дози метформин заедно с други антихипергликемични лекарствени продукти, включително инсулин, когато не се постига задоволителен гликемичен контрол (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни при различни допълнителни терапии)
- при пациенти, които вече са лекувани с комбинацията канаглифлозин и метформин под формата на отделни таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата на антихипергликемичната терапия с Vokanamet трябва да бъде индивидуализирана въз основа на текущата схема на пациента, ефективността и поносимостта, като се използва препоръчителната дневна доза от 100 mg или 300 mg канаглифлозин и без да се превишава максималната препоръчителна дневна доза метформин перорално.

При пациенти, незадоволително контролирани с максималната поносима доза метформин

При пациенти, при които не се постига задоволителен контрол с метформин, препоръчителната начална доза на Vokanamet трябва да осигури доза канаглифлозин 50 mg два пъти дневно плюс дозата метформин, приемана до момента или най-близката подходяща терапевтична доза. При

пациенти, които понасят добре доза Vokanamet, съдържаща 50 mg канаглифлозин, и които се нуждаят от по-строг гликемичен контрол, дозата може да бъде увеличена на Vokanamet, съдържащ 150 mg канаглифлозин два пъти дневно (вж. по-долу и точка 4.4).

При пациенти, които преминават от комбинация на канаглифлозин и метформин като отделни таблетки

При пациенти, които преминават от комбинация на канаглифлозин и метформин като отделни таблетки, Vokanamet трябва да се започне при същата обща дневна доза на канаглифлозин и метформин, приемана до момента или най-близката подходяща терапевтична доза метформин.

Преди пациентът да премине на Vokanamet трябва да се обмисли титриране на дозата канаглифлозин (добавена към оптималната доза метформин).

При пациенти, понасящи добре Vokanamet, съдържащ 50 mg канаглифлозин, които се нуждаят от по-строг гликемичен контрол, дозата може да бъде увеличена на Vokanamet, съдържащ 150 mg канаглифлозин.

Трябва да се внимава, когато се увеличава дозата на Vokanamet от 50 mg на 150 mg канаглифлозин при пациенти ≥ 75 -годишна възраст, пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, или други пациенти, при които първоначалната, предизвикана от канаглифлозин диуреза представлява риск (вж. точка 4.4). При пациенти с данни за хиповолемия се препоръчва коригиране на състоянието преди започване на канаглифлозин (вж. точка 4.4).

Когато Vokanamet се използва като допълнителна терапия към инсулин или инсулинов секретагог (напр. сулфанилурейно производно), може да се обмисли прилагане на по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог за редуциране на риска от хипогликемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Тъй като метформин се елиминира частично чрез бъбреците и пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, Vokanamet трябва да се използва с повишено внимание с напредване на възрастта. Необходимо е редовно проследяване на бъбречната функция, за да се подпомогне превенцията на лактатна ацидоза, свързана с прием на метформин, особено при пациенти в старческа възраст. Рискът от появата на хиповолемия, свързана с приема на канаглифлозин следва да се вземе под внимание (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² до < 90 ml/min/1,73 m² или креатининов клирънс (CrCl) 60 ml/min до < 90 ml/min, не се налага коригиране на дозата.

Vokanamet не трябва да се използва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² или CrCl < 60 ml/min), поради активното вещество метформин (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Vokanamet не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане, поради активното вещество метформин (вж. точки 4.3 и 5.2). Няма клиничен опит с Vokanamet при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vokanamet при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение

Vokanamet трябва да се приема два пъти дневно с храна за намаляване на стомашно-чревните нежелани ефекти, свързани с метформин. Таблетките трябва да се поглъщат цели.

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да бъде приета веднага щом пациентът си спомни; освен ако не е наближило времето за следващата доза, в този случай пациентите трябва да пропуснат пропуснатата доза и да приемат лекарството при следващото редовно определено време.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Диабетна кетоацидоза, диабетна прекома;
- Умерено и тежко бъбречно увреждане (пациенти с $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (вж. точки 4.2 и 4.4);
- Остри състояния, които могат да променят бъбречната функция, като дехидратация, тежка инфекция, шок (вж. точка 4.4);
- Остро или хронично заболяване, което може да причини тъканна хипоксия, като сърдечна или дихателна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда, шок;
- Чернодробно увреждане, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точки 4.2 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Vokanamet не е проучван при пациенти с диабет тип 1 и затова не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно (с висока смъртност при липса на навременно лечение), метаболитно усложнение, което може да се дължи на натрупването на метформин. Съобщените случаи на лактатна ацидоза при пациенти на лечение с метформин са настъпили основно при диабетици със значима бъбречна недостатъчност. Честотата на лактатна ацидоза може и трябва да бъде намалена и чрез оценка на други свързани рискови фактори, като лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност и други състояния, свързани с хипоксия.

Диагноза

Рискът от развитие на лактатна ацидоза трябва да се има предвид в случай на неспецифични признаци, като мускулни спазми с храносмилателни разстройства, като коремна болка и тежка астения.

Това може да бъде последвано от ацидозна диспнея, коремна болка, хипотермия и кома.

Диагностичните лабораторни находки са понижено рН на кръвта, плазмени нива на лактата над 5 mmol/l и повишени анионна разлика и съотношение лактат/пируват. Ако има съмнение за метаболитна ацидоза, лечението с лекарствения продукт трябва да се прекрати и пациентът трябва да се хоспитализира незабавно (вж. точка 4.9).

Лекарите трябва да предупредят пациентите за риска и симптомите на лактатна ацидоза.

Бъбречна функция

Тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците и натрупването на метформин може да ускори лактатната ацидоза, eGFR или креатининовия клирънс трябва да се изследват преди започване на лечението и редовно след това:

- поне веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция
- най-малко два до четири пъти годишно при пациенти с eGFR (креатининов клирънс) на долната граница на нормата и при пациенти в старческа възраст.

Намалената бъбречна функция при пациенти в старческа възраст се среща често и е без симптоми. Трябва да се обърне специално внимание в случаи, при които бъбречната функция може да се увреди, например при започване на антихипертензивно или диуретично лечение и когато се започва лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Приложение на йодни контрастни вещества

Интраваскуларното приложение на йодни контрастни вещества при радиологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност. Това може да предизвика натрупване на метформин, което може да повиши риска от лактатна ацидоза. Приемът на Vokanamet трябва да се прекрати преди или по време на изследването и да не бъде подновяван до 48 часа след това и само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че тя е нормална (вж. точка 4.5).

Хирургична интервенция

Тъй както Vokanamet съдържа метформин, лечението трябва да бъде преустановено 48 часа преди планова операция с обща, спинална или перидурална анестезия. Лечението може да се започне отново не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяване на храненето през устата и само ако е установена нормална бъбречна функция.

Употреба при пациенти с риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия

Поради механизма си на действие канаглифлозин предизвиква осмотична диуреза чрез увеличаване на екскрецията на глюкоза с урината (UGE), което може да намали вътресъдовия обем и да понижи кръвното налягане (вж. точка 5.1). В контролирани клинични проучвания с канаглифлозин е наблюдавано увеличаване на нежеланите реакции, свързани с хиповолемия (напр. замайване при изправяне, ортостатична хипотония или хипотония) по-често при дозата от 300 mg, най-често в първите три месеца (вж. точка 4.8).

Трябва да се подхожда с внимание при пациенти, при които спадането на кръвното налягане, предизвикано от канаглифлозин, може да представлява риск, като пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, пациенти на антихипертензивна терапия с анамнеза за хипотония, пациенти на диуретици, или пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точки 4.2 и 4.8).

Поради хиповолемия, обикновено са наблюдавани малки средни понижения на eGFR в рамките на първите 6 седмици от започване на лечението с канаглифлозин. При пациенти, чувствителни към по-значителни намаления на вътресъдовия обем, както е описано по-горе, понякога се наблюдава по-голяма редукция на eGFR ($> 30\%$), която впоследствие се подобрява и в редки случаи се налага прекъсване на лечението с канаглифлозин (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за симптоми на хиповолемия. Канаглифлозин не се препоръчва за употреба при пациенти, които получават бримкови диуретици (вж. точка 4.5) или които са с хиповолемия, например поради остро заболяване (като например стомашно-чревно заболяване).

При пациенти, получаващи Vokanamet, в случай на интеркурентни състояния, които могат да доведат до хиповолемия (като стомашно-чревно заболяване), се препоръчва внимателно

наблюдение на статуса (например физикален преглед, измервания на кръвното налягане, лабораторни тестове, включително функционални изследвания на бъбреците) и серумните електролити. Временно прекъсване на лечението с Vokanamet може да се обмисли при пациенти, които развиват хиповолемия по време на лечението с Vokanamet, до коригиране на състоянието. При прекъсване на лечението трябва да се обмисли по-често проследяване на глюкозата в кръвта.

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи, са докладвани в клинични изпитвания и в пост-маркетинговия период при пациенти, лекувани с инхибитори на SGLT2, включително канаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени нива на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно, дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози канаглифлозин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. При появата на тези симптоми пациентите трябва да се изследват за кетоацидоза незабавно, независимо от нивото на кръвната глюкоза.

При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с Vokanamet трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. И в двата случая лечението с Vokanamet може да се възобнови, след като състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с Vokanamet трябва да се вземат предвид тези факти от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск за ДКА, включително пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (например пациенти с диабет тип 2, с ниски нива на С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (Latent autoimmune diabetes in adults, LADA), или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишена нужда от инсулин поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти SGLT2 инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечение с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за ДКА по време на лечение с инхибитор на SGLT2, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на канаглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и Vokanamet не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични изпитвания показват, че ДКА възниква най-често, когато пациенти с диабет тип 1 се лекуват с инхибитори на SGLT2

Повишен хематокрит

При лечение с канаглифлозин се наблюдава повишение в стойностите на хематокрита (вж. точка 4.8), затова се препоръчва повишено внимание при пациенти с вече повишен хематокрит.

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Пациентите в старческа възраст са изложени на по-голям риск от хиповолемия и е по-вероятно да бъдат лекувани с диуретици, както и да имат нарушена бъбречна функция. При пациенти ≥ 75 -годишна възраст се съобщава за по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (например замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония). Освен това при такива пациенти са съобщени по-големи понижения на eGFR (вж. точки 4.2 и 4.8).

Генитални гъбични инфекции

В съответствие с механизма на инхибиране на Na^+ -глюкозен транспортер тип 2 (SGLT2) с повишена UGE, в клинични проучвания са съобщени случаи на вулвовагинална кандидоза при жените и баланит или баланопостит при мъжете (вж. точка 4.8). При мъжете и жените с анамнеза на генитални гъбични инфекции съществува по-голяма вероятност да развият инфекция. Баланит или баланопостит се появяват предимно при необрязаните мъже. В редки случаи се съобщава за фимоза и понякога се извършва обрязване. По-голямата част от гениталните гъбични инфекции са лекувани с локални противогъбични лекарства, предписани или от медицински специалист, или като самолечение, като същевременно се продължава лечението с Vokanamet.

Сърдечна недостатъчност

Опитът с клас III според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) е ограничен и липсва опит в клинични проучвания с канаглифлозин при клас IV по NYHA.

Лабораторни изследвания на урината

Поради механизма на действие на канаглифлозин, пациентите, приемащи Vokanamet, ще дадат положителен тест за глюкоза в урината.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия с Vokanamet, но такива са провеждани с отделните активни вещества (канаглифлозин и метформин). Едновременното приложение на канаглифлозин (300 mg веднъж дневно) и метформин (2 000 mg веднъж дневно) не е имало клинично значим ефект върху фармакокинетиката нито на канаглифлозин, нито на метформин.

КАНАГЛИФЛОЗИН

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Ефектът на канаглифлозин може да се насложи към ефекта на диуретиците и може да увеличи риска от обезводняване и хипотония (вж. точка 4.4).

Канаглифлозин не се препоръчва за употреба при пациенти, приемащи бримкови диуретици.

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози, като сулфанилурейни производни, могат да предизвикат хипогликемия. Следователно може да се наложи употребата на по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия, когато се използва в комбинация с Vokanamet (вж. точки 4.2 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху канаглифлозин

Метаболизмът на канаглифлозин се осъществява основно чрез конюгиране с глюкурониди, медирано от UDP-глюкуронил трансферазите 1A9 (UGT1A9) и 2B4 (UGT2B4). Канаглифлозин се транспортира от Р-гликопротеина (Р-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Ензимни индуктори (като жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], рифампицин, барбитурати, фенитоин, карбамазепин, ритонавир, ефавиренц) могат да доведат до намаляване на експозицията на канаглифлозин. След едновременно приложение на канаглифлозин с рифампицин (индуктор на различни активни транспортери и лекарствометаболизиращи ензими) са наблюдавани 51% и 28% понижение на системната експозиция (площта под кривата, AUC) и максималната концентрация (C_{max}) на канаглифлозин. Тези понижения в експозицията на канаглифлозин могат да намалят ефикасността.

Ако трябва да се прилага комбиниран индуктор на тези UGT ензими и транспортни протеини съвместно с канаглифлозин, следва да се проследява гликемичният контрол, за да се направи оценка на терапевтичния отговор към канаглифлозин. Ако трябва да се прилага индуктор на тези UGT ензими съвместно с канаглифлозин, може да се обмисли увеличаване на дозата до 150 mg два пъти дневно, ако пациентите понастоящем понасят канаглифлозин 50 mg два пъти дневно и се налага допълнителен гликемичен контрол (вж. точки 4.2 и 4.4).

Холестирамин може потенциално да намали експозицията на канаглифлозин. Приемът на канаглифлозин трябва става поне един час преди или 4-6 часа след прилагането на секвестрант на жлъчните киселини, за да се сведе до минимум възможното повлияване на абсорбцията.

Проучванията за лекарствени взаимодействия дават основание да се предположи, че фармакокинетиката на канаглифлозин не се повлиява от метформин, хидрохлоротиазид, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрол), циклоспорин и/или пробенецид.

Ефекти на канаглифлозин върху други лекарствени продукти

Дигоксин

Комбинацията от 300 mg канаглифлозин веднъж дневно в продължение на 7 дни с единична доза от 0,5 mg дигоксин, последвани от 0,25 mg дневно в продължение на 6 дни води до 20% увеличение на AUC и 36% увеличение на C_{max} на дигоксин, дължащо се вероятно на инхибиране на Р-гликопротеина. Наблюдавано е, че канаглифлозин инхибира Р-гликопротена *in vitro*. Пациентите, приемащи дигоксин или други сърдечни гликозиди (например дигитоксин), трябва да бъдат наблюдавани адекватно.

Дабигатран

Ефектът върху дабигатран етексилат (субстрат на Р-gp) при едновременно прилагане с канаглифлозин (слаб Р-gp инхибитор) не е проучван. Тъй като концентрациите на дабигатран може да се увеличат в присъствие на канаглифлозин, е необходимо проследяване (за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се комбинира с канаглифлозин.

Симвастатин

Комбинацията от 300 mg канаглифлозин веднъж дневно в продължение на 6 дни с единична доза симвастатин (CYP3A4 субстрат) 40 mg води до 12% увеличение на AUC и 9% увеличение на C_{max} на симвастатин и 18% увеличение на AUC и 26% увеличение на C_{max} на симвастатиновата киселина. Увеличението на експозицията на симвастатин и симвастатинова киселина не се счита за клинично значимо.

Не може да бъде изключено инхибиране на BCRP от канаглифлозин на интестинално ниво и следователно може да възникне увеличена експозиция при лекарствени продукти,

транспортирани от BCRP, например някои статини като розувастатин и някои противоракови лекарствени продукти.

При проучвания за лекарствени взаимодействия, канглифозин в стационарно състояние няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрол), глибенкламид, парацетамол, хидрохлоротиазид или варфарин.

Повлияване на резултатите от лабораторни изследвания

1,5-AG тест

Повишенията в уринната екскреция на глюкоза с канглифозин могат да дадат фалшиви ниски нива на 1,5-анхидроглицитол (1,5-AG) и да направят измерванията на 1,5-AG ненадеждни при оценката на гликемичния контрол. Ето защо, 1,5-AG тестове не трябва да се използват за оценка на гликемичния контрол при пациенти на Vokanamet. За повече подробности е препоръчително да се осъществи контакт със съответния производител на 1,5-AG теста.

МЕТФОРМИН

Комбинации, които не се препоръчват

Алкохол

Има повишен риск от лактатна ацидоза при остра алкохолна интоксикация (особено в случаи на гладуване, недोхранване или чернодробна недостатъчност), дължащ се на активното вещество метформин във Vokanamet (вж. точка 4.4). Консумацията на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол трябва да се избягва.

Йодни контрастни вещества

Интраваскуларното приложение на йодирани контрастни вещества при радиологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, водеща до натрупване на метформин и риск от лактатна ацидоза. Ето защо, приемът на Vokanamet трябва да се прекрати преди или по време на изследването и да не бъде подновяван до 48 часа след това и само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че тя е нормална (вж. точка 4.4).

Катионни лекарствени продукти

Катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция (напр. циметидин) могат да взаимодействат с метформин чрез конкуриране за обща ренална тубулна транспортна система. Проучване, проведено при седем здрави доброволци показва, че циметидин, приложен в доза 400 mg два пъти дневно, повишава с 50% AUC и с 81% C_{max} на метформин. Следователно, когато се прилагат едновременно катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция, трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол, адаптиране на дозата в рамките на препоръчваната дозировка и промени в лечението на диабета (вж. точки 4.4 и 5.1).

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Глюкокортикоидите (прилагани по системно и локално), бета-2-агонистите и диуретиците имат присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и да се извършва по-често проследяване на кръвната захар, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на лекарствените продукти, понижаващи глюкозата трябва да се коригира по време на лечението с друг лекарствен продукт и при преустановяването му.

Диуретиците (особено бримковите диуретици) могат да повишат риска от лактатна ацидоза, свързан с метформин, поради техния потенциал за намаляване на бъбречната функция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на канаглифлозин самостоятелно или на Vokanamet при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ограничен обем данни за употребата на метформин при бременни жени не показва повишен риск от вродени малформации. Проучванията при животни с метформин не показват вредни ефекти във връзка с бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Vokanamet не трябва да се прилага по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с Vokanamet трябва да се преустанови.

Кърмене

Не са провеждани проучвания при животни в период на лактация с комбинираните активни вещества на Vokanamet. Не е известно дали канаглифлозин и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на канаглифлозин/метаболитите в млякото, както и фармакологично медираните ефекти в кърменото поколение и при млади плъхове с експозиция на канаглифлозин (вж. точка 5.3). Метформин се екскретира в кърмата в малки количества. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Vokanamet не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на Vokanamet върху фертилитета при хора не е проучван. Не е наблюдавано влияние върху фертилитета при проучвания при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vokanamet не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска от хипогликемия, когато Vokanamet се използва като допълнителна терапия към инсулин или инсулинов секретagog, и за повишен риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия, като замаяване при изправяне (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

КАНАГЛИФЛОЗИН

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на канаглифлозин е оценена при 10 285 пациенти с диабет тип 2, включително 5 151 пациенти, лекувани с канаглифлозин в комбинация с метформин. В допълнение, 18-седмично, двойнослепо, плацебо-контролирано, фаза 2 проучване с приложение два пъти дневно (50 mg или 150 mg канаглифлозин като допълнителна терапия към 500 mg метформин) е проведено при 279 пациенти, от които 186 пациенти са били лекувани с канаглифлозин като допълнителна терапия към метформин.

Основната оценка на безопасността и поносимостта е проведена в сборен анализ (n=2 313) на четири 26-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания (монотерапия и допълнителна терапия към метформин, метформин и сулфанилурейно производно и метформин и пиоглитазон). Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно, вулвовагинална

кандидоза, инфекция на пикочните пътища и полиурия или полакиурия (т.е. често уриниране). Нежеланите реакции, водещи до прекратяване на лечението при $\geq 0,5\%$ от всички лекувани с канаглифлозин пациенти в тези проучвания, са вулвовагинална кандидоза (0,7% от жените) и баланит или баланопостит (0,5% от мъжете). Допълнителни анализи на безопасността (включително дългосрочни данни) от данни в цялата програма с канаглифлозин (плацебо- и активно-контролирани проучвания) са проведени за оценяване на съобщените нежелани събития, с цел идентифициране на нежелани реакции (вж. таблица 1) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в таблица 1 се основават на сборен анализ на четирите 26-седмични плацебо-контролирани проучвания ($n = 2\,313$), описани по-горе. Нежеланите реакции, съобщени при постмаркетинговата употреба на канаглифлозин в световен мащаб, също са включени в тази таблица. Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани по честота и системо-органен клас (SOC). Категориите за честота се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции (MedDRA) от плацебо-контролирани проучвания^a и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
много чести	Хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно
нечести	Дехидратация*
редки	Диабетна кетоацидоза**
<i>Нарушения на нервната система</i>	
нечести	Ортостатично замаяване*, синкоп*
<i>Съдови нарушения</i>	
нечести	Хипотония*, ортостатична хипотония*
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
чести	Констипация, жажда ^b , гадене
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
нечести	Обрив ^b , уртикария
с неизвестна честота	Ангиедем ^f
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	Костна фрактура ^d
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
чести	Полиурия или полакиурия ^e , инфекция на пикочните пътища (пиелонефрит и уросепсис са съобщени при постмаркетингова употреба)
нечести	Бъбречна недостатъчност (най-често в условията на хиповолемия)
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
много чести	Вулвовагинална кандидоза**,* ^ж
чести	Баланит или баланопостит**,* ^з
<i>Изследвания</i>	
чести	Дислипидемия ^и , повишен хематокрит**,* ^й

нечести	Повишен креатинин в кръвта ^{*,л} , повишена урея в кръвта ^{*,л} , повишен калий в кръвта ^{*,м} , повишен фосфат в кръвта ^н
* Свързано с хиповолемия, вижте точка 4.4. ** Вижте точка 4.4. а Профилите за безопасност съгласно данните от отделните основни проучвания (включително проучвания при пациенти с умерено бъбречно увреждане, по-възрастни пациенти [≥ 55 години до ≤ 80 години], пациенти с повишен сърдечно-съдов риск) като цяло съвпадат с нежеланите лекарствени реакции, посочени в тази таблица. б Жажда включва термините жажда, сухота в устата и полидипсия. в Обрив включва термините еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив и везикулозен обрив. г Въз основа на постмаркетинговия опит с канаглифлозин. гд Костна фрактура се съобщава при 0,7% и 0,6% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с 0,3% за плацебо. Вижте раздел костна фрактура по-долу за допълнителна информация. де Полиурия или полакиурия включва термините полиурия, полакиурия, позиви за уриниране, никтурия и увеличаване отделянето на урина. ж Вулвовагинална кандидоза включва термините вулвовагинална кандидоза, вулвовагинална гъбична инфекция, вулвовагинит, вагинална инфекция, вулвит и генитална гъбична инфекция. з Баланит или баланопостит включва термините баланит, баланопостит, кандидозен баланит и генитална гъбична инфекция. и Средните процентни увеличения от изходното ниво при 100 mg и 300 mg канаглифлозин спрямо плацебо, съответно, са за общ холестерол 3,4% и 5,2% спрямо 0,9%; за HDL-холестерол 9,4% и 10,3% спрямо 4,0%; за LDL-холестерол 5,7% и 9,3% спрямо 1,3%; за не-HDL-холестерол 2,2% и 4,4% спрямо 0,7%; за триглицериди 2,4% и 0,0% спрямо 7,6%. й Средните промени от изходното ниво на хематокрита са 2,4% и 2,5% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 0,0% при плацебо групата. к Средните процентни промени от изходното ниво на креатинина са 2,8% и 4,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 1,5% при плацебо групата. л Средните процентни промени от изходното ниво на кръвната урея са 17,1% и 18,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 2,7% при плацебо групата. м Средните процентни промени от изходното ниво на калия в кръвта са 0,5% и 1,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 0,6% при плацебо групата. н Средните процентни промени от изходното ниво на серумния фосфат са 3,6% и 5,1% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, в сравнение с 1,5% при плацебо групата.	

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с хиповолемия

В сборния анализ на четири 26-седмични, плацебо-контролирани проучвания, честотата на всички нежелани лекарствени реакции, свързани с хиповолемия (например замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония, дехидратация и синкоп) е 1,2% за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, 1,3% за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и 1,1% за плацебо. Честотата при лечение с канаглифлозин в двете активно-контролирани проучвания е сходна с тази при сравнителния продукт.

В специалното проучване по отношение на сърдечно-съдовата система, където пациентите като цяло са по-възрастни и с по-висок процент на усложнения на диабета, честотата на нежелани реакции, свързани с хиповолемия е 2,8% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, 4,6% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и 1,9% при плацебо.

За оценка на рисковите фактори за тези нежелани реакции е проведен по-обширен сборен анализ (N=9 439) на пациенти от осем контролирани фаза 3 проучвания с двете дози канаглифлозин. В този сборен анализ пациентите на бримкови диуретици, пациентите с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² и пациентите ≥ 75 -годишна възраст обикновено са с по-висока честота на тези нежелани реакции. При пациенти на бримкови диуретици случаите са 3,2% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 8,8% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в сравнение с 4,7% в контролната група. При пациенти с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² или CrCl от 30 до < 60 ml/min случаите са 4,8% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 8,1% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в сравнение с 2,6% в контролната група. При пациенти ≥ 75 -годишна възраст

случаите са 4,9% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 8,7% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в сравнение с 2,6% в контролната група (вж. точки 4.2 и 4.4).

В специалното проучване по отношение на сърдечно-съдовата система и по-обширния сборен анализ не се наблюдава увеличаване на случаите с преустановяване на терапията с канаглифлозин поради нежелани реакции, свързани с хиповолемия, и сериозни нежелани реакции, свързани с хиповолемия.

Хипогликемия при допълнителна терапия към инсулин и инсулинови секретагози

Честотата на хипогликемия е ниска (около 4%) в групите на лечение, включително плацебо, когато се използва като монотерапия или като допълнение към метформин. Когато канаглифлозин се добавя към лечение с инсулин, хипогликемия се наблюдава при 49,3%, 48,2% и 36,8% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо, а тежка хипогликемия се наблюдава при 1,8%, 2,7%, и 2,5% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо. Когато канаглифлозин е добавен към лечение със сулфанилурейно производно, хипогликемия се наблюдава при 4,1%, 12,5% и 5,8% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо (вж. точки 4.2 и 4.5).

Генитални гъбични инфекции

Вулвовагинална кандидоза (включително вулвовагинит и вулвовагинална гъбична инфекция) се съобщава при 10,4% и 11,4% от жените, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно, в сравнение с 3,2% при пациентки на плацебо. Повечето случаи на вулвовагинална кандидоза настъпват през първите четири месеца на лечение с канаглифлозин. Сред пациентките, приемащи канаглифлозин, 2,3% са имали повече от една инфекция. Общо 0,7% от всички пациентки са преустановили приема на канаглифлозин поради вулвовагинална кандидоза (вж. точка 4.4).

Кандидозен баланит или баланопостит се съобщава при 4,2% и 3,7% от мъжете, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно, в сравнение с 0,6% при пациенти на плацебо. Сред мъжете, приемащи канаглифлозин, 0,9% са имали повече от една инфекция. Общо 0,5% са преустановили приема на канаглифлозин поради кандидозен баланит или баланопостит. В редки случаи се съобщава за фимоза и в някои случаи е извършено обрязване. (вж. точка 4.4).

Инфекции на пикочните пътища

Инфекции на пикочните пътища се съобщават по-често при канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно (5,9% спрямо 4,3%) в сравнение с 4,0% при плацебо. Повечето инфекции са леки до умерени, без увеличение на появата на сериозни нежелани реакции. Пациентите се повлияват от стандартните лечения, като същевременно продължават лечението с канаглифлозин.

Костна фрактура

При проучване по отношение на сърдечно-съдовата система при 4 327 пациенти, с установен или висок сърдечно-съдов риск, честотата на костните фрактури е 1,6; 1,6 и 1,1 на 100 пациентогодини експозиция съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо, с дисбаланс на фрактурите, първоначално появил се в рамките на първите 26 седмици от лечението. При други проучвания по отношение на диабет тип 2 с канаглифлозин, в които е включена обща популация от приблизително 5 800 пациенти с диабет, не се наблюдава разлика в риска от фрактури в сравнение с контролите. След 104 седмици на лечение канаглифлозин не повлиява неблагоприятно костната минерална плътност.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

В сборен анализ на данните от осем плацебо-контролирани и активно-контролирани проучвания профилът на безопасност на канаглифлозин при пациенти в старческа възраст като

цяло съвпада с този при по-младите пациенти. Пациенти ≥ 75 -годишна възраст имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (като замайване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония) с честота 4,9%, 8,7% и 2,6% съответно за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и в контролната група. Съобщено е понижение на eGFR (-3,6% и -5,2%) при канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с контролната група (-3,0%) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Метформин

Таблица 2 представя нежелани лекарствени реакции по СОК и категории за честота, съобщавани при пациенти, които са приемали метформин като монотерапия и не са били наблюдавани при пациенти, получаващи канаглифлозин. Категориите за честота се основават на наличната информация от Кратката характеристика на продукта за метформин.

Таблица 2: Честота на нежеланите реакции при употреба на метформин в клинични проучвания и данни от постмаркетингов опит

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Много редки	Лактатна ацидоза, дефицит на витамин В ₁₂ ^a
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести	Нарушение на вкуса
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести	Стомашно-чревни симптоми ^b
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Много редки	Еритема, пруритус, уртикария
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Много редки	Отклонения в стойностите на чернодробните функционални показатели, хепатит

^a Продължителното лечение с метформин се свързва с намаляване на абсорбцията на витамин В₁₂, което много рядко може да доведе до клинично значим дефицит на витамин В₁₂ (напр. мегалобластна анемия).

^b Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит се срещат най-често при започване на терапията и отзвучават спонтанно в повечето случаи.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Канаглифлозин

Единични дози до 1 600 mg канаглифлозин при здрави доброволци и канаглифлозин 300 mg два пъти дневно в продължение на 12 седмици при пациенти с диабет тип 2 обикновено се понасят добре.

Метформин

При дози метформинов хидрохлорид до 85 g не е наблюдавана хипогликемия; въпреки това, при подобни обстоятелства е настъпила лактатна ацидоза. Предозиране с висока доза метформин или съпътстващи рискове могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно медицинско състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата.

Терапия

В случай на предозиране с Vokanamet е подходящо да се предприемат обичайните поддържащи мерки, като отстраняване на неабсорбирания материал от стомашно-чревния тракт, клинично наблюдение, симптоматична терапия, в зависимост от клиничното състояние на пациента. Най-ефективният метод за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата. Елиминирането на канаглифлозин по време на 4-часова хемодиализа е пренебрежимо. Канаглифлозин не се диализира чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, комбинация от перорални лекарства за понижаване на кръвната захар. АТС код: A10BD16

Механизъм на действие

Vokanamet комбинира два перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукта с различни и допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: канаглифлозин, инхибитор на транспортера SGLT2 и метформинов хидрохлорид, който е от клас бигванидини.

КАНАГЛИФЛОЗИН

Транспортерът SGLT2, експресиран в проксималните бъбречни тубули, отговаря за по-голямата част от реабсорбцията на филтрираната глюкоза от тубулния лумен. При пациенти с диабет се наблюдава повишена реабсорбция на глюкоза в бъбреците, която може да доведе до постоянно повишени концентрации на глюкоза в кръвта. Канаглифлозин е перорален инхибитор на SGLT2. Като инхибира SGLT2, канаглифлозин намалява реабсорбцията на филтрираната глюкоза и понижава бъбречния праг за глюкозата (renal threshold for glucose, RT_G), като по този начин повишава UGE и така понижава високите концентрации на глюкоза в плазмата посредством независим от инсулина механизъм при пациенти с диабет тип 2. Предизвиканата чрез инхибиране на SGLT2 UGE също така причинява осмотична диуреза, като диуретичният ефект води до понижаване на систолното кръвно налягане; от UGE следва загуба на калории, а от там редукция на телесното тегло, както доказват проучвания, проведени с пациенти с диабет тип 2.

Механизмът, по който канаглифлозин увеличава отделянето на глюкоза с урината, като директно понижава плазмената глюкоза, е независим от инсулина. В клинични проучвания с канаглифлозин е наблюдавано подобрене по отношение на хомеостатичния модел за оценка на бета-клетъчната функция (homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA beta-cell) и подобрен отговор на бета-клетъчната инсулинова секреция при определяне на глюкозен профил.

В проучвания фаза 3 приемът на канаглифлозин 300 mg веднъж дневно преди хранене води до по-голяма редукция на отклонението на постпрандиалната глюкоза в кръвта в сравнение с дозата от 100 mg веднъж дневно. Отчасти този ефект на дозата от 300 mg канаглифлозин може да се дължи на локалното инхибиране на интестиналния SGLT1 (важен интестинален глюкозен транспортер), свързано с преходно високи концентрации на канаглифлозин в интестиналния лумен преди абсорбцията на лекарствения продукт (канаглифлозин е слаб инхибитор на транспортера SGLT1). Проучванията не са показали малабсорбция на глюкоза при употреба на канаглифлозин.

МЕТФОРМИН

Метформин е бигванид с антихипергликемичен ефект, който намалява стойностите на глюкозата в плазмата, както на гладно така и след нахранване. Той не стимулира секрецията на инсулин и следователно не води до хипогликемия.

Метформин може да действа по три механизма:

- посредством намаляване продукцията на глюкоза в черния дроб, чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата
- в мускулите, чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното поемане и усвояване на глюкозата
- и забавяне на абсорбцията на глюкоза в червата.

Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген чрез въздействие върху гликоген синтетазата. Метформин повишава транспортния капацитет на мембранните глюкозни транспортери GLUT-1 и GLUT-4.

При хора, независимо от действието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е доказано при терапевтични дози при контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: метформин намалява нивата на общия холестерол, LDL-C и нивата на триглицеридите.

Фармакодинамични ефекти на канаглифлозин

След еднократно и многократно перорално приложение на дози канаглифлозин при пациенти с диабет тип 2 са наблюдавани понижаване на RT_G и поява на UGE, които са дозозависими. При начална стойност на RT_G приблизително 13 mmol/l, с 300 mg дневна доза за 24-часов период е наблюдавано максимално потискане на средната стойност на RT_G до приблизително 4 mmol/l до 5 mmol/l при пациенти с диабет тип 2 в проучвания фаза 1, което предполага нисък риск от хипогликемия, предизвикана от лечението. Понижаването на RT_G при пациенти с диабет тип 2, лекувани със 100 mg или 300 mg канаглифлозин веднъж дневно, е довело до повишена UGE, варираща от 77 g на ден до 119 g на ден по време на фаза 1 проучвания; наблюдаваната UGE е довела до загуба от 308 kcal на ден до 476 kcal на ден. Понижаването на RT_G и повишаване на UGE са запазват по време на 26-седмичния период на лечение при пациенти с диабет тип 2. Наблюдавани са умерени увеличения на дневното количество урина (в повечето случаи < 400 ml до 500 ml), които отслабват след няколко дни от лечението. Канаглифлозин временно увеличава отделянето на пикочна киселина в урината (на първия ден е увеличена с 19% в сравнение с изходната стойност, след което спада до 6% на ден 2 и до 1% на ден 13). Съпътствано е от трайно понижаване на концентрацията на серумната пикочна киселина с приблизително 20%.

Клинична ефикасност и безопасност

Съвместното приложение на канаглифлозин и метформин е проучвано при пациенти с диабет тип 2, незадоволително контролирани с метформин самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, понижаващи кръвната захар.

Не са провеждани клинични проучвания за ефикасност с Vokanamet, но биоеквивалентността на Vokanamet и канаглифлозин и метформин, приложени едновременно като самостоятелни таблетки, е доказана при здрави доброволци.

КАНАГЛИФЛОЗИН

Общо 10 285 пациенти с диабет тип 2 са участвали в девет двойно-слепи, контролирани клинични проучвания за ефикасност и безопасност, проведени с цел да се оцени ефектът на канаглифлозин върху гликемичния контрол, включително 5 151 пациенти, лекувани с канаглифлозин в комбинация с метформин. Разпределението по раса на пациентите, които

получават канаглифлозин е 72% от бялата раса, 16% азиатци, 4% чернокожи и 8% други групи. 16% от пациентите са от латиноамерикански произход. Приблизително 58% от пациентите са мъже. Средната възраст на пациентите е 59,6 години (граница от 21 години до 96 години), като 3 082 пациенти са ≥ 65 години и 510 пациенти са ≥ 75 години. 58% от пациентите имат индекс на телесната маса (BMI) ≥ 30 kg/m².

Плацебо-контролирани проучвания

Проведени са проучвания с канаглифлозин в комбинация с метформин, в комбинация със сулфанилурейно производно, в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно, в тройна комбинация с метформин и пиоглитазон и като допълнителна терапия към инсулин (вж. таблица 3). Като цяло, канаглифлозин дава клинично и статистически значими ($p < 0,001$) резултати за гликемичен контрол, в сравнение с плацебо, включително гликиран хемоглобин (HbA_{1c}), процент на пациенти, при които се достига HbA_{1c} $< 7\%$, промяна от изходната стойност на плазмената глюкоза на гладно (FPG) и постпрандиалната глюкоза 2 часа след хранене (PPG). Освен това се наблюдават и редукции на телесното тегло и систолното кръвно налягане спрямо плацебо.

Таблица 3: Резултати от плацебо-контролирани клинични проучвания за ефикасност^a

Комбинирано лечение с метформин (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Плацебо + метформин (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,94	7,95	7,96
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,79	-0,94	-0,17
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,62 ^б (-0,76; -0,48)	-0,77 ^б (-0,91; -0,64)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	45,5 ^б	57,8 ^б	29,8
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	88,7	85,4	86,7
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-3,7	-4,2	-1,2
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-2,5 ^б (-3,1; -1,9)	-2,9 ^б (-3,5; -2,3)	N/A ^в
Тройна терапия с метформин и сулфанилурейно производно (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин и сулфанилурейно производно		Плацебо + метформин и сулфанилурейно производно (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,13	8,13	8,12
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,85	-1,06	-0,13
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,71 ^б (-0,90; -0,52)	-0,92 ^б (-1,11; -0,73)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	43,2 ^б	56,6 ^б	18,0
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	93,5	93,5	90,8
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,1	-2,6	-0,7
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-1,4 ^б (-2,1; -0,7)	-2,0 ^б (-2,7; -1,3)	N/A ^в

Допълнителна терапия към инсулин ^г (18 седмици)			
	Канаглифлозин + инсулин		Плацебо + инсулин (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
НbA_{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,33	8,27	8,20
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,63	-0,72	0,01
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (97,5% CI)	-0,65 ^б (-0,73; -0,56)	-0,73 ^б (-0,82; -0,65)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига НbA_{1c} < 7%	19,8 ^б	24,7 ^б	7,7
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	96,9	96,7	97,7
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-1,8	-2,3	0,1
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (97,5% CI)	-1,9 ^б (-2,2; -1,5)	-2,4 ^б (-2,8; -2,0)	N/A ^в

^а ГТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.

^б p<0,001 в сравнение с плацебо.

^в Неприложимо

^г Канаглифлозин като допълнителна терапия към инсулин (със и без други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата).

В допълнение на представените по-горе проучвания, резултатите от гликемичната ефикасност наблюдавани в 18-седмично подпроучване с комбинирана терапия със сулфанилурейно производно и в 26-седмично проучване с тройна терапия с метформин и пиоглитазон са подобни на тези, наблюдавани в други проучвания.

Специално проучване показва, че едновременно приложение на канаглифлозин 50 mg и 150 mg два пъти дневно, приложени като двойна терапия с метформин води до клинично и статистически значими резултати в сравнение с плацебо при гликемичния контрол, включително на НbA_{1c}, процентът пациенти, достигащи НbA_{1c} < 7%, промяна на изходната стойност на FPG и намаляване на телесното тегло, както е показано в таблица 4.

Таблица 4: Резултати за ефикасност от плацебо-контролирано клинично проучване на канаглифлозин, прилаган два пъти дневно^а

	Канаглифлозин		Плацебо (N=93)
	50 mg два пъти дневно (N=93)	150 mg два пъти дневно (N=93)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,63	7,53	7,66
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,45	-0,61	-0,01
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,44 ^б (-0,637; -0,251)	-0,60 ^б (-0,792; -0,407)	N/A ^в
Пациенти (%),при които се постига HbA _{1c} < 7%	47,8 ^г	57,1 ^б	31,5
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна)	90,59	90,44	90,37
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,8	-3,2	-0,6
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-2,2 ^б (-3,1; -1,3)	-2,6 ^б (-3,5; -1,7)	N/A ^в

^а ГТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването

^б p<0,001 в сравнение с плацебо

^в Неприложимо

^г p=0,013 в сравнение с плацебо

Активно-контролирани проучвания

Канаглифлозин се сравнява с глимепирид в комбинирана терапия с метформин и със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (вж. таблица 5). Канаглифлозин 100 mg веднъж дневно като двойна терапия с метформин дава подобни редукции на HbA_{1c} спрямо изходната стойност, а дозата от 300 mg дава по-високи редукции ($p < 0,05$) на HbA_{1c} в сравнение с глимепирид, следователно показва не по-малка ефективност. По-малка част от пациентите, лекувани с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно (5,6%) и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно (4,9%), са получили поне един епизод/пристъп на хипогликемия по време на 52-седмичното лечение в сравнение с групата, лекувана с глимепирид (34,2%). В проучване, сравняващо канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и ситаглиптин 100 mg в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно, канаглифлозин показва не по-ниски ($p < 0,05$) и по-високи ($p < 0,05$) редукции на HbA_{1c} в сравнение със ситаглиптин. Случаите на епизоди/пристъпи на хипогликемия при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и ситаглиптин 100 mg са съответно 40,7% и 43,2%. Наблюдава се значимо подобрене по отношение на телесното тегло и понижаване на систолното кръвно налягане както в сравнение с глимепирид, така и със ситаглиптин.

Таблица 5: Резултати от активно-контролирани проучвания за ефикасност^a

В сравнение с глимепирид в комбинирана терапия с метформин (52 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Глимепирид (титриране) + метформин (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,78	7,79	7,83
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,82	-0,93	-0,81
Разлика в сравнение с глимепирид (коригирана средна) (95% CI)	-0,01 ^o (-0,11; 0,09)	-0,12 ^o (-0,22; -0,02)	N/A ^B
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна) в kg	86,8	86,6	86,6
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-4,2	-4,7	1,0
Разлика в сравнение с глимепирид (коригирана средна) (95% CI)	-5,2 ^o (-5,7; -4,7)	-5,7 ^o (-6,2; -5,1)	N/A ^B
В сравнение със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (52 седмици)			
	Канаглифлозин 300 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N=377)		Ситаглиптин 100 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N=378)
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,12		8,13
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-1,03		-0,66
Разлика в сравнение със ситаглиптин (коригирана средна) (95% CI)	-0,37 ^o (-0,50; -0,25)		N/A ^B
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	47,6		35,3
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна) в kg	87,6		89,6
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,5		0,3
Разлика в сравнение със ситаглиптин (коригирана средна) (95% CI)	-2,8 ^r (-3,3; -2,2)		N/A ^B

-
- ^а ИТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.
- ^б $p < 0,05$
- ^в Неприложимо
- ^г $p < 0,001$

Специални популации

В две проучвания, проведени в специални популации (по-възрастни пациенти и пациенти със сърдечно-съдови заболявания или с висок риск от такива), канаглифлозин е добавен към текущото установено лечение на диабет (диета, монотерапия или комбинирана терапия).

По-възрастни пациенти

Общо 714 пациенти от ≥ 55 години до ≤ 80 години (227 пациенти от 65 години до < 75 години и 46 пациенти от 75 години до ≤ 80 години) с неадекватен гликемичен контрол на текущото лечение на диабет (лекарствени продукти, понижаващи глюкозата и/или диета и упражнения) са участвали в двойнослепо, плацебо-контролирано проучване за период от 26 седмици. Наблюдавани са статистически значими ($p < 0,001$) промени от изходното ниво на HbA_{1c} в сравнение с плацебо, с $-0,57\%$ и $-0,70\%$ съответно за 100 mg и 300 mg веднъж дневно (вж. точки 4.2 и 4.8).

Глюкоза в кръвта на гладно

При четири плацебо-контролирани проучвания, лечението с канаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към един или два перорални лекарствени продукта, понижаващи глюкозата, е довело до средни промени от изходните стойности на FPG в сравнение с плацебо, възлизащи съответно на $-1,2$ mmol/l до $-1,9$ mmol/l за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и $-1,9$ mmol/l до $-2,4$ mmol/l за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно. Тези понижения се запазват през целия период на лечение и са близо до максималните след първия ден на лечение.

Постпрандиална глюкоза

При определяне на глюкозен профил, канаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към един или два перорални лекарствени продукти, понижаващи глюкозата, намалява изходните стойности на постпрандиалната глюкоза съответно с $-1,5$ mmol/l до $-2,7$ mmol/l за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и $-2,1$ mmol/l до $-3,5$ mmol/l за 300 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо, което се дължи на понижаването на концентрацията на глюкоза преди хранене и на намаленото отклонение на постпрандиалната глюкоза.

Телесно тегло

Канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно като монотерапия и като двойна и тройна допълнителна терапия води до статистически значимо понижаване на процента на телесното тегло на 26-а седмица в сравнение с плацебо. При две 52-седмични активно-контролирани проучвания, сравняващи канаглифлозин с глимепирид и ситаглиптин, трайните и статистически значими средни понижения на процента на телесното тегло за канаглифлозин като допълнителна терапия към метформин са $-4,2\%$ и $-4,7\%$ съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно, в сравнение с комбинация от глимепирид и метформин ($1,0\%$) и $-2,5\%$ за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в комбинация от метформин и сулфанилурейно производно в сравнение със ситаглиптин в комбинация с метформин и сулфанилурейно производно ($0,3\%$).

Подгрупа пациенти ($N=208$) от активно-контролираното проучване на двойна терапия с метформин, които са подложени на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) и компютърна томография (СТ) на корем за оценка на телесната структура, показват, че приблизително две трети от загубата на тегло при канаглифлозин се дължат на загуба на мастна тъкан, като се губят сходни количества висцерална и коремна подкожна мастна тъкан. 211 пациенти от клиничното проучване при пациенти в старческа възраст са взели участие в подпроучване за телесната структура с използване на DXA анализ на телесната структура. То показва, че приблизително две трети от загубата на тегло, свързано с канаглифлозин, се дължи

на загуба на мастна тъкан в сравнение с плацебо. Не се наблюдават значителни промени на костната плътност в трабекуларната и кортикалната кост.

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

Проведен е предварително дефиниран междинен мета-анализ на установените големи сърдечно-съдови събития в клинични проучвания фаза 2 и 3 при 9 632 пациенти с диабет тип 2, включително 4 327 пациенти (44,9%) със сърдечно-съдово заболяване или с риск от такова, които участват в текущо кардиологично проучване. Коефициентът на риск за съставната първична крайна точка (времето до събитие на сърдечно-съдова смърт, нефатален инсулт, нефатален инфаркт на миокарда и нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация) за канаглифлозин (обобщени са двете дози) спрямо комбинирани активни и плацебо сравнителни продукти е 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); следователно няма данни за повишен сърдечно-съдов риск при лечение с канаглифлозин спрямо сравнителните продукти. Коефициентът на риск при дози от 100 mg и от 300 mg веднъж дневно е сходен.

Кръвно налягане

При анализ на четири 26-седмични, плацебо-контролирани проучвания (N=2 313), лечението с канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно е довело до средни понижения на систолното кръвно налягане, съответно с -3,9 mmHg и -5,3 mmHg, в сравнение с плацебо (-0,1 mmHg), както и до по-слаб ефект върху диастолното кръвно налягане със средни изменения за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно съответно -2,1 mmHg и -2,5 mmHg, в сравнение с плацебо (-0,3 mmHg). Няма значими промени в сърдечната честота.

Пациенти с изходни стойности на HbA_{1c} > 10% до $\leq 12\%$

Подпроучване при пациенти с изходни стойности на HbA_{1c} > 10% до $\leq 12\%$ показва, че лечение с канаглифлозин като монотерапия води до понижение спрямо изходните стойности на HbA_{1c} (без корекция за плацебо) с -2,13% и -2,56% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно.

МЕТФОРМИН

Проспективното, рандомизирано проучване (UKPDS) установява дългосрочната полза от интензивния контрол на кръвната захар при пациенти с диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех от лечение само с диета, показват:

- значимо намаляване на абсолютния риск от всяко свързано с диабета усложнение в групата на метформин (29,8 събития/1 000 пациентогодини) спрямо пациентите оставени само на диета (43,3 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0023$ и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфониурейни продукти и на монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0034$
- значимо намаляване на абсолютния риск от свързаната с диабет смъртност: метформин 7,5 събития/1 000 пациентогодини, само на диета 12,7 събития/1 000 пациентогодини, $p=0,017$
- значимо намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациентогодини спрямо само на диета 20,6 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,011$) и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфониурейни продукти и на монотерапия с инсулин 18,9 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,021$)
- значимо намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 събития/1 000 пациентогодини, само на диета 18 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,01$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vokanamet във всички подгрупи на педиатричната популация при диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

VOKANAMET

Проучвания за биеквивалентност при здрави доброволци показват, че Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/850 mg, and 150 mg/1 000 mg комбинирани таблетки са биеквивалентни на едновременно прилагани съответстващи дози канаглифлозин и метформин като отделни таблетки.

Приложението на Vokanamet 150 mg/1 000 mg с храна не води до промени в общата експозиция на канаглифлозин. Няма промяна в AUC на метформин, обаче, средната пикова плазмена концентрация на метформин е била намалена с 16%, когато се прилага с храна. Забавено време за достигане на пикова плазмена концентрация се наблюдава и за двете съставки (2 часа за канаглифлозин и 1 час за метформин) след хранене. Малко вероятно е тези промени да имат клинично значение. Тъй като се препоръчва метформин да се приема с храна, за да се намали честотата на стомашно-чревни нежелани реакции, препоръчва се Vokanamet да се приема с храна за намаляване на стомашно-чревната непоносимост, свързана с метформин.

КАНАГЛИФЛОЗИН

По същество фармакокинетиката на канаглифлозин е сходна при здрави доброволци и при пациенти с диабет тип 2. След перорално приложение на единична доза от 100 mg и 300 mg при здрави доброволци, канаглифлозин се абсорбира бързо, като пикова плазмена концентрация се постига 1 до 2 часа след приложение (медиана на T_{max}). Плазмената C_{max} и AUC на канаглифлозин се увеличават пропорционално на дозата от 50 mg до 300 mg. Привидният терминален полуживот ($t_{1/2}$) (изразен като среден $\pm$ стандартно отклонение) е $10,6 \pm 2,13$ часа и $13,1 \pm 3,28$ часа съответно за дозите от 100 mg и 300 mg. Стационарно състояние се постига след 4 до 5 дни прилагане на канаглифлозин от 100 mg до 300 mg веднъж дневно. Канаглифлозин не проявява зависима от времето фармакокинетика и кумулира в плазмата до 36% след многократни дози от 100 mg и 300 mg.

Абсорбция

Средната абсолютна перорална бионаличност на канаглифлозин е приблизително 65%. Приложението на богата на мазнини храна едновременно с канаглифлозин не повлиява фармакокинетиката, следователно Vokanamet може да се приема със или без храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Средният обем на разпределение (V_d) на канаглифлозин в стационарно състояние след единична интравенозна инфузия при здрави доброволци е 119 литра, което предполага широко разпределение в тъканите. Канаглифлозин се свързва във висока степен (99%) с плазмените протеини, предимно с албумин. Свързването с протеините не зависи от плазмените концентрации на канаглифлозин. Свързването с плазмените протеини не се повлиява значително при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Биотрансформация

О-глюкуронирането е основният метаболитен път за елиминиране за канаглифлозин, който се глюкуронира главно чрез UGT1A9 и UGT2B4 до два неактивни О-глюкуронид метаболита. CYP3A4-медирираният (оксидативен) метаболизъм на канаглифлозин при хора е минимален (приблизително 7%).

При *in vitro* проучвания, канаглифлозин не инхибира цитохром P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, или CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, нито индуцира CYP1A2,

CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 при по-високи от терапевтичните концентрации. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху CYP3A4 *in vivo* (вж. точка 4.5).

Елиминиране

След перорално приложение на единична доза [^{14}C] канаглифлозин при здрави доброволци 41,5%, 7,0%, и 3,2% от приетата радиоактивна доза се откриват в изпражненията съответно като канаглифлозин, хидроксилиран метаболит и О-глюкуронид метаболит. Ентерохепаталната циркулация на канаглифлозин е незначителна.

Приблизително 33% от приетата радиоактивна доза се екскретира в урината, предимно като О-глюкуронид метаболити (30,5%). По-малко от 1% от дозата се екскретира в урината като непроменен канаглифлозин. Бъбречният клирънс на дози от 100 mg и 300 mg канаглифлозин варира от 1,30 ml/min до 1,55 ml/min.

Канаглифлозин е вещество с нисък клирънс, със среден системен клирънс приблизително 192 ml/min при здрави доброволци след интравенозно приложение.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Открито проучване с прилагане на единична доза оценява фармакокинетиката на канаглифлозин 200 mg при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане (класифицирани по CrCl по формулата на Cockcroft-Gault) в сравнение със здрави доброволци. В проучването са включени 8 пациенти с нормална бъбречна функция ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с леко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} 50 \text{ ml/min}$ до $< 80 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{CrCl} 30 \text{ ml/min}$ до $< 50 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), както и 8 пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) на хемодиализа.

Наблюдава се умерено повишение на C_{max} на канаглифлозин със съответно 13%, 29% и 29% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, но не и при пациенти на хемодиализа. В сравнение със здрави доброволци плазмената AUC на канаглифлозин се повишава с приблизително 17%, 63% и 50% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, но остава сходна при пациенти с ТБН и здрави хора.

Канаглифлозин се отстранява незначително чрез хемодиализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

В сравнение с хора с нормална чернодробна функция средните геометрични съотношения на C_{max} и AUC_{∞} на канаглифлозин са съответно 107% и 110% при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) и съответно 96% и 111% при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) след прием на единична доза от 300 mg канаглифлозин.

Тези разлики не се смятат за клинично значими.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на канаглифлозин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на канаглифлозин при педиатрични пациенти.

Други специални популации

Фармакогенетика

И двете УДФ-глюкуронил трансферази UGT1A9 и UGT2B4 са обект на генетичен полиморфизъм. В сборен анализ на клинични данни при носители на UGT1A9*1/*3 са наблюдавани повишени стойности на AUC на канаглифлозин с 26% и при носители на UGT2B4*2/*2 с 18%. Не се очаква тези увеличения на експозицията на канаглифлозин да бъдат клинично значими. Ефектът при хомозиготните (UGT1A9*3/*3, честота < 0,1%) е вероятно по-изразен, но не е проучван.

Полът, расовата/етническата принадлежност или индексът на телесната маса не оказват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на канаглифлозин въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

МЕТФОРМИН

Абсорбция

След перорална доза метформин, C_{max} се достига след около 2,5 часа (T_{max}). Абсолютната бионаличност на таблетка метформинов хидрохлорид от 500 mg или 850 mg при здрави индивиди е приблизително 50-60%. След перорална доза, неабсорбираната фракция, която се установява във фецеса, е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е насищаема и непълна. Приема се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна.

При препоръчителните дози и схеми на прилагане на метформин, плазмени концентрации в стационарно състояние се достигат в рамките на 24-48 часа и общо взето са под 1 $\mu\text{g/ml}$. При контролирани клинични проучвания C_{max} не надвишава 5 $\mu\text{g/ml}$, дори при максимални дози.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформин. След перорално приложение на таблетка от 850 mg са наблюдавани 40% по-ниска пикова плазмена концентрация, 25% намаление на AUC и 35-минутно удължаване на времето за достигане на пикова плазмена концентрация. Не е ясна клиничната значимост на тези находки.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Кръвният пик е по-нисък от плазмения пик и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният V_d варира между 63 и 276 литра.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. При хора не са установени метаболити.

Елиминиране

Бъбречния клирънс на метформин е > 400 ml/min, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза, привидният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

При увредена бъбречна функция, бъбречният клирънс е намален пропорционално на креатининовия клирънс и поради това елиминационният полуживот е удължен, което води до повишено ниво на метформин в плазмата.

Педиатрична популация

Проучване с единична доза: След единични дози метформинов хидрохлорид 500 mg, педиатричните пациенти са показали подобен фармакокинетичен профил с този, наблюдаван при здрави възрастни.

Проучване с многократно прилагане: Данните са ограничени до едно проучване. След многократно прилагане на дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни при педиатрични пациенти, пиковата C_{max} и AUC_{0-t} са намалени с около 33% и 40%, съответно в сравнение с възрастни диабетици, при които многократно са прилагани дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тъй като дозата е индивидуално титрирана въз основа на гликемичния контрол, това има ограничено клиничното значение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канаглифлозин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Канаглифлозин не показва ефекти върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове при експозиции до 19 пъти експозицията при максимална препоръчителна доза при хора (MRHD).

При проучване за ембриофеталното развитие при плъхове е наблюдавано забавяне в осификацията на метатарзалните кости при системна експозиция 73 пъти и 19 пъти по-висока от клиничната експозиция при дози от 100 mg и 300 mg. Не е известно дали забавянето на осификацията може да се отдаде на ефектите на канаглифлозин върху калциевата хомеостаза, наблюдавани при възрастни плъхове.

В проучване за пренаталното и постнаталното развитие при плъхове канаглифлозин, прилаган на женските пъхове от 6-и гестационен ден до 20-и ден на лактация, е довел до намалено тегло на мъжките и женските малки при токсични дози за майката > 30 mg/kg дневно (експозиции $\geq 5,9$ пъти по-високи от експозицията на канаглифлозин при MRHD). Токсичността за майката е ограничена до намалено наддаване на телесното тегло.

Проучване при млади плъхове, третирани с канаглифлозин от ден 1 до ден 90 след раждането, не показва повишена чувствителност в сравнение с ефектите, наблюдавани при възрастни плъхове. Въпреки това е забелязана дилатация на бъбречното легенче, с ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOEL) при експозиции 2,4 пъти и 0,6 пъти клиничната експозиция, съответно при дози от 100 mg и 300 mg, която не е била напълно обратима в рамките на приблизително един месец възстановителен период. Тъй като функционалното съзряване на бъбреците при плъхове продължава до 6-седмична възраст, трайните ренални находки при млади плъхове най-вероятно се дължат на намалената способност на развиващите се бъбреци на плъховете да се справят с увеличения обем на урината, свързан с канаглифлозин.

Канаглифлозин не увеличава честотата на тумори при мишки от двата пола в двугодишно проучване при дози от 10, 30 и 100 mg/kg. Най-високата доза от 100 mg/kg представлява до 14 пъти клиничната доза от 300 mg, въз основа на AUC експозицията. Канаглифлозин увеличава честотата на тестикуларни клетъчни тумори на Leydig при мъжки плъхове при всички проучвани дози (10, 30 и 100 mg/kg); най-ниската доза от 10 mg/kg е приблизително 1,5 пъти клиничната доза от 300 mg въз основа на AUC експозицията. По-високите дози канаглифлозин (100 mg/kg) при мъжки и женски плъхове повишават честотата на феохромоцитомы и бъбречни тубулни тумори. Въз основа на AUC експозицията, NOEL от 30 mg/kg/ден за феохромоцитомы и бъбречни тубулни тумори е приблизително 4,5 пъти експозицията при дневна клинична доза от 300 mg. Въз основа на предклинични и клинични

механистични проучвания, клетъчните тумори на Leydig, бъбречните тубулни тумори и феохромоцитомите се считат за специфични за плъховете. Бъбречните тубулни тумори и феохромоцитомите при плъхове, причинени от канаглифлозин, най-вероятно се дължат на малабсорбция на въглехидрати вследствие на интестинална SGLT1 инхибиторна активност в червата на плъховете; проведените механистични клинични проучвания не показват малабсорбция на въглехидрати при хората при прием на дози канаглифлозин до два пъти по-високи от максималната препоръчителна клинична доза. Клетъчните тумори на Leydig се асоциират с повишаването на лутеинизиращия хормон (LH), което е известен механизъм за образуване на клетъчни тумори на Leydig при плъхове. По време на 12-седмично проучване нестимулираният LH не се е повишил при пациенти от мъжки пол, лекувани с канаглифлозин.

Метформин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Оценка на риска за околната среда: не се очаква въздействие върху околната среда от клиничното използване на някое от активните вещества канаглифлозин или метформин във Vokanamet.

Канаглифлозин/Метформин

При проучване на ембриофеталното развитие при плъхове, самостоятелно приложен метформин (300 mg/kg/ден) предизвиква липса на/непълна осификация, докато самостоятелно приложен канаглифлозин (60 mg/kg/ден) няма ефекти. Когато канаглифлозин/метформин е прилаган в 60/300 mg/kg/ден (нива на експозиция 11 и 13 пъти клиничната експозиция за канаглифлозин и метформин, съответно, в дози 300/2 000 mg), ефектите са по-изразени в сравнение с метформин самостоятелно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

150 mg/850 mg
Макрогол 3350
Поливинилов алкохол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE бутилка, със защитена от деца запушалка, с индукционно запечатване и сушител.
Бутилките съдържат 20 или 60 филмирани таблетки.

Опаковки:

1 x 20 филмирани таблетки

1 x 60 филмирани таблетки

180 (3 x 60) филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/918/007 (20 таблетки)

EU/1/14/918/008 (60 таблетки)

EU/1/14/918/009 (180 таблетки)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 април 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат (canagliflozin hemihydrate), съответстващ на 150 mg канаглифлозин (canagliflozin) и 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетката е виолетова, с форма на капсула, с дължина 22 mm, с незабавно освобождаване, филмирана и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „611“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vokanamet е показан при възрастни на 18 и повече години със захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол:

- при пациенти, при които не се постига задоволителен контрол при максимално поносимите за тях дози метформин самостоятелно
- при пациенти на максимално поносимите за тях дози метформин заедно с други антихипергликемични лекарствени продукти, включително инсулин, когато не се постига задоволителен гликемичен контрол (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни при различни допълнителни терапии)
- при пациенти, които вече са лекувани с комбинацията канаглифлозин и метформин под формата на отделни таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата на антихипергликемичната терапия с Vokanamet трябва да бъде индивидуализирана въз основа на текущата схема на пациента, ефективността и поносимостта, като се използва препоръчителната дневна доза от 100 mg или 300 mg канаглифлозин и без да се превишава максималната препоръчителна дневна доза метформин перорално.

При пациенти, незадоволително контролирани с максималната поносима доза метформин

При пациенти, при които не се постига задоволителен контрол с метформин, препоръчителната начална доза на Vokanamet трябва да осигури доза канаглифлозин 50 mg два пъти дневно плюс дозата метформин, приемана до момента или най-близката подходяща терапевтична доза. При

пациенти, които понасят добре доза Vokanamet, съдържаща 50 mg канаглифлозин, и които се нуждаят от по-строг гликемичен контрол, дозата може да бъде увеличена на Vokanamet, съдържащ 150 mg канаглифлозин два пъти дневно (вж. по-долу и точка 4.4).

При пациенти, които преминават от комбинация на канаглифлозин и метформин като отделни таблетки

При пациенти, които преминават от комбинация на канаглифлозин и метформин като отделни таблетки, Vokanamet трябва да се започне при същата обща дневна доза на канаглифлозин и метформин, приемана до момента или най-близката подходяща терапевтична доза метформин.

Преди пациентът да премине на Vokanamet трябва да се обмисли титриране на дозата канаглифлозин (добавена към оптималната доза метформин).

При пациенти, понасящи добре Vokanamet, съдържащ 50 mg канаглифлозин, които се нуждаят от по-строг гликемичен контрол, дозата може да бъде увеличена на Vokanamet, съдържащ 150 mg канаглифлозин.

Трябва да се внимава, когато се увеличава дозата на Vokanamet от 50 mg на 150 mg канаглифлозин при пациенти ≥ 75 -годишна възраст, пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, или други пациенти, при които първоначалната, предизвикана от канаглифлозин диуреза представлява риск (вж. точка 4.4). При пациенти с данни за хиповолемия се препоръчва коригиране на състоянието преди започване на канаглифлозин (вж. точка 4.4).

Когато Vokanamet се използва като допълнителна терапия към инсулин или инсулинов секретагог (напр. сулфанилурейно производно), може да се обмисли прилагане на по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог за редуциране на риска от хипогликемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Тъй като метформин се елиминира частично чрез бъбреците и пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, Vokanamet трябва да се използва с повишено внимание с напредване на възрастта. Необходимо е редовно проследяване на бъбречната функция, за да се подпомогне превенцията на лактатна ацидоза, свързана с прием на метформин, особено при пациенти в старческа възраст. Рискът от появата на хиповолемия, свързана с приема на канаглифлозин следва да се вземе под внимание (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² до < 90 ml/min/1,73 m² или креатининов клирънс (CrCl) 60 ml/min до < 90 ml/min, не се налага коригиране на дозата.

Vokanamet не трябва да се използва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² или CrCl < 60 ml/min), поради активното вещество метформин (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Vokanamet не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане, поради активното вещество метформин (вж. точки 4.3 и 5.2). Няма клиничен опит с Vokanamet при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vokanamet при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение

Vokanamet трябва да се приема два пъти дневно с храна за намаляване на стомашно-чревните нежелани ефекти, свързани с метформин. Таблетките трябва да се поглъщат цели.

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да бъде приета веднага щом пациентът си спомни; освен ако не е наближило времето за следващата доза, в този случай пациентите трябва да пропуснат пропуснатата доза и да приемат лекарството при следващото редовно определено време.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Диабетна кетоацидоза, диабетна прекома;
- Умерено и тежко бъбречно увреждане (пациенти с $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (вж. точки 4.2 и 4.4);
- Остри състояния, които могат да променят бъбречната функция, като дехидратация, тежка инфекция, шок (вж. точка 4.4);
- Остро или хронично заболяване, което може да причини тъканна хипоксия, като сърдечна или дихателна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда, шок;
- Чернодробно увреждане, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точки 4.2 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Vokanamet не е проучван при пациенти с диабет тип 1 и затова не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно (с висока смъртност при липса на навременно лечение), метаболитно усложнение, което може да се дължи на натрупването на метформин. Съобщените случаи на лактатна ацидоза при пациенти на лечение с метформин са настъпили основно при диабетици със значима бъбречна недостатъчност. Честотата на лактатна ацидоза може и трябва да бъде намалена и чрез оценка на други свързани рискови фактори, като лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност и други състояния, свързани с хипоксия.

Диагноза

Рискът от развитие на лактатна ацидоза трябва да се има предвид в случай на неспецифични признаци, като мускулни спазми с храносмилателни разстройства, като коремна болка и тежка астения.

Това може да бъде последвано от ацидозна диспнея, коремна болка, хипотермия и кома.

Диагностичните лабораторни находки са понижено рН на кръвта, плазмени нива на лактата над 5 mmol/l и повишени анионна разлика и съотношение лактат/пируват. Ако има съмнение за метаболитна ацидоза, лечението с лекарствения продукт трябва да се прекрати и пациентът трябва да се хоспитализира незабавно (вж. точка 4.9).

Лекарите трябва да предупредят пациентите за риска и симптомите на лактатна ацидоза.

Бъбречна функция

Тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците и натрупването на метформин може да ускори лактатната ацидоза, eGFR или креатининовия клирънс трябва да се изследват преди започване на лечението и редовно след това:

- поне веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция
- най-малко два до четири пъти годишно при пациенти с eGFR (креатининов клирънс) на долната граница на нормата и при пациенти в старческа възраст.

Намалената бъбречна функция при пациенти в старческа възраст се среща често и е без симптоми. Трябва да се обърне специално внимание в случаи, при които бъбречната функция може да се увреди, например при започване на антихипертензивно или диуретично лечение и когато се започва лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Приложение на йодни контрастни вещества

Интравакуларното приложение на йодни контрастни вещества при радиологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност. Това може да предизвика натрупване на метформин, което може да повиши риска от лактатна ацидоза. Приемът на Vokanamet трябва да се прекрати преди или по време на изследването и да не бъде подновяван до 48 часа след това и само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че тя е нормална (вж. точка 4.5).

Хирургична интервенция

Тъй както Vokanamet съдържа метформин, лечението трябва да бъде преустановено 48 часа преди планова операция с обща, спинална или перидурална анестезия. Лечението може да се започне отново не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяване на храненето през устата и само ако е установена нормална бъбречна функция.

Употреба при пациенти с риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия

Поради механизма си на действие канаглифлозин предизвиква осмотична диуреза чрез увеличаване на екскрецията на глюкоза с урината (UGE), което може да намали вътресъдовия обем и да понижи кръвното налягане (вж. точка 5.1). В контролирани клинични проучвания с канаглифлозин е наблюдавано увеличаване на нежеланите реакции, свързани с хиповолемия (напр. замайване при изправяне, ортостатична хипотония или хипотония) по-често при дозата от 300 mg, най-често в първите три месеца (вж. точка 4.8).

Трябва да се подхожда с внимание при пациенти, при които спадането на кръвното налягане, предизвикано от канаглифлозин, може да представлява риск, като пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване, пациенти на антихипертензивна терапия с анамнеза за хипотония, пациенти на диуретици, или пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точки 4.2 и 4.8).

Поради хиповолемия, обикновено са наблюдавани малки средни понижения на eGFR в рамките на първите 6 седмици от започване на лечението с канаглифлозин. При пациенти, чувствителни към по-значителни намаления на вътресъдовия обем, както е описано по-горе, понякога се наблюдава по-голяма редукция на eGFR ($> 30\%$), която впоследствие се подобрява и в редки случаи се налага прекъсване на лечението с канаглифлозин (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за симптоми на хиповолемия. Канаглифлозин не се препоръчва за употреба при пациенти, които получават бримкови диуретици (вж. точка 4.5) или които са с хиповолемия, например поради остро заболяване (като например стомашно-чревно заболяване).

При пациенти, получаващи Vokanamet, в случай на интеркурентни състояния, които могат да доведат до хиповолемия (като стомашно-чревно заболяване), се препоръчва внимателно

наблюдение на статуса (например физикален преглед, измервания на кръвното налягане, лабораторни тестове, включително функционални изследвания на бъбреците) и серумните електролити. Временно прекъсване на лечението с Vokanamet може да се обмисли при пациенти, които развиват хиповолемия по време на лечението с Vokanamet, до коригиране на състоянието. При прекъсване на лечението трябва да се обмисли по-често проследяване на глюкозата в кръвта.

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи случаи, са докладвани в клинични изпитвания и в пост-маркетинговия период при пациенти, лекувани с инхибитори на SGLT2, включително канаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени нива на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно, дали е по-вероятно ДКА да се развие при по-високи дози канаглифлозин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. При появата на тези симптоми пациентите трябва да се изследват за кетоацидоза незабавно, независимо от нивото на кръвната глюкоза.

При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с Vokanamet трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. И в двата случая лечението с Vokanamet може да се възобнови, след като състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с Vokanamet трябва да се вземат предвид тези факти от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск за ДКА, включително пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (например пациенти с диабет тип 2, с ниски нива на С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (Latent autoimmune diabetes in adults, LADA), или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишена нужда от инсулин поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти SGLT2 инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечение с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за ДКА по време на лечение с инхибитор на SGLT2, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на канаглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и Vokanamet не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични изпитвания показват, че ДКА възниква най-често, когато пациенти с диабет тип 1 се лекуват с инхибитори на SGLT2

Повишен хематокрит

При лечение с канаглифлозин се наблюдава повишение в стойностите на хематокрита (вж. точка 4.8), затова се препоръчва повишено внимание при пациенти с вече повишен хематокрит.

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Пациентите в старческа възраст са изложени на по-голям риск от хиповолемия и е по-вероятно да бъдат лекувани с диуретици, както и да имат нарушена бъбречна функция. При пациенти ≥ 75 -годишна възраст се съобщава за по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (например замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония). Освен това при такива пациенти са съобщени по-големи понижения на eGFR (вж. точки 4.2 и 4.8).

Генитални гъбични инфекции

В съответствие с механизма на инхибиране на Na^+ -глюкозен транспортер тип 2 (SGLT2) с повишена UGE, в клинични проучвания са съобщени случаи на вулвовагинална кандидоза при жените и баланит или баланопостит при мъжете (вж. точка 4.8). При мъжете и жените с анамнеза на генитални гъбични инфекции съществува по-голяма вероятност да развият инфекция. Баланит или баланопостит се появяват предимно при необрязаните мъже. В редки случаи се съобщава за фимоза и понякога се извършва обрязване. По-голямата част от гениталните гъбични инфекции са лекувани с локални противогъбични лекарства, предписани или от медицински специалист, или като самолечение, като същевременно се продължава лечението с Vokanamet.

Сърдечна недостатъчност

Опитът с клас III според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) е ограничен и липсва опит в клинични проучвания с канаглифлозин при клас IV по NYHA.

Лабораторни изследвания на урината

Поради механизма на действие на канаглифлозин, пациентите, приемащи Vokanamet, ще дадат положителен тест за глюкоза в урината.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия с Vokanamet, но такива са провеждани с отделните активни вещества (канаглифлозин и метформин). Едновременното приложение на канаглифлозин (300 mg веднъж дневно) и метформин (2 000 mg веднъж дневно) не е имало клинично значим ефект върху фармакокинетиката нито на канаглифлозин, нито на метформин.

КАНАГЛИФЛОЗИН

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Ефектът на канаглифлозин може да се насложи към ефекта на диуретиците и може да увеличи риска от обезводняване и хипотония (вж. точка 4.4).

Канаглифлозин не се препоръчва за употреба при пациенти, приемащи бримкови диуретици.

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози, като сулфанилурейни производни, могат да предизвикат хипогликемия. Следователно може да се наложи употребата на по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия, когато се използва в комбинация с Vokanamet (вж. точки 4.2 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху канаглифлозин

Метаболизмът на канаглифлозин се осъществява основно чрез конюгиране с глюкурониди, медирано от UDP-глюкуронил трансферазите 1A9 (UGT1A9) и 2B4 (UGT2B4). Канаглифлозин се транспортира от Р-гликопротеина (Р-рр) и протеина на резистентност на рак на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Ензимни индуктори (като жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], рифампицин, барбитурати, фенитоин, карбамазепин, ритонавир, ефавиренц) могат да доведат до намаляване на експозицията на канаглифлозин. След едновременно приложение на канаглифлозин с рифампицин (индуктор на различни активни транспортери и лекарствометаболизиращи ензими) са наблюдавани 51% и 28% понижение на системната експозиция (площта под кривата, AUC) и максималната концентрация (C_{max}) на канаглифлозин. Тези понижения в експозицията на канаглифлозин могат да намалят ефикасността.

Ако трябва да се прилага комбиниран индуктор на тези UGT ензими и транспортни протеини съвместно с канаглифлозин, следва да се проследява гликемичният контрол, за да се направи оценка на терапевтичния отговор към канаглифлозин. Ако трябва да се прилага индуктор на тези UGT ензими съвместно с канаглифлозин, може да се обмисли увеличаване на дозата до 150 mg два пъти дневно, ако пациентите понастоящем понасят канаглифлозин 50 mg два пъти дневно и се налага допълнителен гликемичен контрол (вж. точки 4.2 и 4.4).

Холестирамин може потенциално да намали експозицията на канаглифлозин. Приемът на канаглифлозин трябва става поне един час преди или 4-6 часа след прилагането на секвестрант на жлъчните киселини, за да се сведе до минимум възможното повлияване на абсорбцията.

Проучванията за лекарствени взаимодействия дават основание да се предположи, че фармакокинетиката на канаглифлозин не се повлиява от метформин, хидрохлоротиазид, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрол), циклоспорин и/или пробенецид.

Ефекти на канаглифлозин върху други лекарствени продукти

Дигоксин

Комбинацията от 300 mg канаглифлозин веднъж дневно в продължение на 7 дни с единична доза от 0,5 mg дигоксин, последвани от 0,25 mg дневно в продължение на 6 дни води до 20% увеличение на AUC и 36% увеличение на C_{max} на дигоксин, дължащо се вероятно на инхибиране на Р-гликопротеина. Наблюдавано е, че канаглифлозин инхибира Р-гликопротена *in vitro*. Пациентите, приемащи дигоксин или други сърдечни гликозиди (например дигитоксин), трябва да бъдат наблюдавани адекватно.

Дабигатран

Ефектът върху дабигатран етексилат (субстрат на Р-рр) при едновременно прилагане с канаглифлозин (слаб Р-рр инхибитор) не е проучван. Тъй като концентрациите на дабигатран може да се увеличат в присъствие на канаглифлозин, е необходимо проследяване (за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се комбинира с канаглифлозин.

Симвастатин

Комбинацията от 300 mg канаглифлозин веднъж дневно в продължение на 6 дни с единична доза симвастатин (CYP3A4 субстрат) 40 mg води до 12% увеличение на AUC и 9% увеличение на C_{max} на симвастатин и 18% увеличение на AUC и 26% увеличение на C_{max} на симвастатиновата киселина. Увеличението на експозицията на симвастатин и симвастатинова киселина не се счита за клинично значимо.

Не може да бъде изключено инхибиране на BCRP от канаглифлозин на интестинално ниво и следователно може да възникне увеличена експозиция при лекарствени продукти,

транспортирани от BCRP, например някои статини като розувастатин и някои противоракови лекарствени продукти.

При проучвания за лекарствени взаимодействия, канглифозин в стационарно състояние няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрол), глибенкламид, парацетамол, хидрохлоротиазид или варфарин.

Повлияване на резултатите от лабораторни изследвания

1,5-AG тест

Повишенията в уринната екскреция на глюкоза с канглифозин могат да дадат фалшиви ниски нива на 1,5-анхидроглуцитол (1,5-AG) и да направят измерванията на 1,5-AG ненадеждни при оценката на гликемичния контрол. Ето защо, 1,5-AG тестове не трябва да се използват за оценка на гликемичния контрол при пациенти на Vokanamet. За повече подробности е препоръчително да се осъществи контакт със съответния производител на 1,5-AG теста.

МЕТФОРМИН

Комбинации, които не се препоръчват

Алкохол

Има повишен риск от лактатна ацидоза при остра алкохолна интоксикация (особено в случаи на гладуване, недोхранване или чернодробна недостатъчност), дължащ се на активното вещество метформин във Vokanamet (вж. точка 4.4). Консумацията на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол трябва да се избягва.

Йодни контрастни вещества

Интраваскуларното приложение на йодирани контрастни вещества при радиологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, водеща до натрупване на метформин и риск от лактатна ацидоза. Ето защо, приемът на Vokanamet трябва да се прекрати преди или по време на изследването и да не бъде подновяван до 48 часа след това и само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че тя е нормална (вж. точка 4.4).

Катионни лекарствени продукти

Катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция (напр. циметидин) могат да взаимодействат с метформин чрез конкуриране за обща ренална тубулна транспортна система. Проучване, проведено при седем здрави доброволци показва, че циметидин, приложен в доза 400 mg два пъти дневно, повишава с 50% AUC и с 81% C_{max} на метформин. Следователно, когато се прилагат едновременно катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция, трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол, адаптиране на дозата в рамките на препоръчаната дозировка и промени в лечението на диабета (вж. точки 4.4 и 5.1).

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Глюкокортикоидите (прилагани по системно и локално), бета-2-агонистите и диуретиците имат присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и да се извършва по-често проследяване на кръвната захар, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на лекарствените продукти, понижаващи глюкозата трябва да се коригира по време на лечението с друг лекарствен продукт и при преустановяването му.

Диуретиците (особено бримковите диуретици) могат да повишат риска от лактатна ацидоза, свързан с метформин, поради техния потенциал за намаляване на бъбречната функция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на канаглифлозин самостоятелно или на Vokanamet при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ограничен обем данни за употребата на метформин при бременни жени не показва повишен риск от вродени малформации. Проучванията при животни с метформин не показват вредни ефекти във връзка с бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Vokanamet не трябва да се прилага по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с Vokanamet трябва да се преустанови.

Кърмене

Не са провеждани проучвания при животни в период на лактация с комбинираните активни вещества на Vokanamet. Не е известно дали канаглифлозин и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на канаглифлозин/метаболитите в млякото, както и фармакологично медираните ефекти в кърменото поколение и при млади плъхове с експозиция на канаглифлозин (вж. точка 5.3). Метформин се екскретира в кърмата в малки количества. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Vokanamet не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на Vokanamet върху фертилитета при хора не е проучван. Не е наблюдавано влияние върху фертилитета при проучвания при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vokanamet не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска от хипогликемия, когато Vokanamet се използва като допълнителна терапия към инсулин или инсулинов секретagog, и за повишен риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия, като замаяване при изправяне (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

КАНАГЛИФЛОЗИН

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на канаглифлозин е оценена при 10 285 пациенти с диабет тип 2, включително 5 151 пациенти, лекувани с канаглифлозин в комбинация с метформин. В допълнение, 18-седмично, двойнослепо, плацебо-контролирано, фаза 2 проучване с приложение два пъти дневно (50 mg или 150 mg канаглифлозин като допълнителна терапия към 500 mg метформин) е проведено при 279 пациенти, от които 186 пациенти са били лекувани с канаглифлозин като допълнителна терапия към метформин.

Основната оценка на безопасността и поносимостта е проведена в сборен анализ (n=2 313) на четири 26-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания (монотерапия и допълнителна терапия към метформин, метформин и сулфанилурейно производно и метформин и пиоглитазон). Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно, вулвовагинална

кандидоза, инфекция на пикочните пътища и полиурия или полакиурия (т.е. често уриниране). Нежеланите реакции, водещи до прекратяване на лечението при $\geq 0,5\%$ от всички лекувани с канаглифлозин пациенти в тези проучвания, са вулвовагинална кандидоза (0,7% от жените) и баланит или баланопостит (0,5% от мъжете). Допълнителни анализи на безопасността (включително дългосрочни данни) от данни в цялата програма с канаглифлозин (плацебо- и активно-контролирани проучвания) са проведени за оценяване на съобщените нежелани събития, с цел идентифициране на нежелани реакции (вж. таблица 1) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в таблица 1 се основават на сборен анализ на четирите 26-седмични плацебо-контролирани проучвания ($n = 2\,313$), описани по-горе. Нежеланите реакции, съобщени при постмаркетинговата употреба на канаглифлозин в световен мащаб, също са включени в тази таблица. Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани по честота и системо-органен клас (SOC). Категориите за честота се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции (MedDRA) от плацебо-контролирани проучвания^a и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
много чести	Хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно
нечести	Дехидратация*
редки	Диабетна кетоацидоза**
<i>Нарушения на нервната система</i>	
нечести	Ортостатично замаяване*, синкоп*
<i>Съдови нарушения</i>	
нечести	Хипотония*, ортостатична хипотония*
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
чести	Констипация, жажда ^b , гадене
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
нечести	Обрив ^b , уртикария
с неизвестна честота	Ангиедем ^f
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	Костна фрактура ^d
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
чести	Полиурия или полакиурия ^e , инфекция на пикочните пътища (пиелонефрит и уросепсис са съобщени при постмаркетингова употреба)
нечести	Бъбречна недостатъчност (най-често в условията на хиповолемия)
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
много чести	Вулвовагинална кандидоза**,* ^ж
чести	Баланит или баланопостит**,* ^з
<i>Изследвания</i>	
чести	Дислипидемия ^и , повишен хематокрит**,* ^й

нечести	Повишен креатинин в кръвта ^{*,л} , повишена урея в кръвта ^{*,л} , повишен калий в кръвта ^{*,м} , повишен фосфат в кръвта ^н
---------	--

* Свързано с хиповолемия, вижте точка 4.4.

** Вижте точка 4.4.

а Профилите за безопасност съгласно данните от отделните основни проучвания (включително проучвания при пациенти с умерено бъбречно увреждане, по-възрастни пациенти [≥ 55 години до ≤ 80 години], пациенти с повишен сърдечно-съдов риск) като цяло съвпадат с нежеланите лекарствени реакции, посочени в тази таблица.

б Жажда включва термините жажда, сухота в устата и полидипсия.

в Обрив включва термините еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив и везикулозен обрив.

г Въз основа на постмаркетинговия опит с канаглифлозин.

гд Костна фрактура се съобщава при 0,7% и 0,6% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с 0,3% за плацебо. Вижте раздел костна фрактура по-долу за допълнителна информация.

де Полиурия или полакиурия включва термините полиурия, полакиурия, позиви за уриниране, никтурия и увеличаване отделянето на урина.

ж Вулвовагинална кандидоза включва термините вулвовагинална кандидоза, вулвовагинална гъбична инфекция, вулвовагинит, вагинална инфекция, вулвит и генитална гъбична инфекция.

з Баланит или баланопостит включва термините баланит, баланопостит, кандидозен баланит и генитална гъбична инфекция.

и Средните процентни увеличения от изходното ниво при 100 mg и 300 mg канаглифлозин спрямо плацебо, съответно, са за общ холестерол 3,4% и 5,2% спрямо 0,9%; за HDL-холестерол 9,4% и 10,3% спрямо 4,0%; за LDL-холестерол 5,7% и 9,3% спрямо 1,3%; за не-HDL-холестерол 2,2% и 4,4% спрямо 0,7%; за триглицериди 2,4% и 0,0% спрямо 7,6%.

й Средните промени от изходното ниво на хематокрита са 2,4% и 2,5% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 0,0% при плацебо групата.

к Средните процентни промени от изходното ниво на креатинина са 2,8% и 4,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 1,5% при плацебо групата.

л Средните процентни промени от изходното ниво на кръвната урея са 17,1% и 18,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 2,7% при плацебо групата.

м Средните процентни промени от изходното ниво на калия в кръвта са 0,5% и 1,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 0,6% при плацебо групата.

н Средните процентни промени от изходното ниво на серумния фосфат са 3,6% и 5,1% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, в сравнение с 1,5% при плацебо групата.

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с хиповолемия

В сборния анализ на четири 26-седмични, плацебо-контролирани проучвания, честотата на всички нежелани лекарствени реакции, свързани с хиповолемия (например замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония, дехидратация и синкоп) е 1,2% за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, 1,3% за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и 1,1% за плацебо. Честотата при лечение с канаглифлозин в двете активно-контролирани проучвания е сходна с тази при сравнителния продукт.

В специалното проучване по отношение на сърдечно-съдовата система, където пациентите като цяло са по-възрастни и с по-висок процент на усложнения на диабета, честотата на нежелани реакции, свързани с хиповолемия е 2,8% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, 4,6% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и 1,9% при плацебо.

За оценка на рисковите фактори за тези нежелани реакции е проведен по-обширен сборен анализ (N=9 439) на пациенти от осем контролирани фаза 3 проучвания с двете дози канаглифлозин. В този сборен анализ пациентите на бримкови диуретици, пациентите с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² и пациентите ≥ 75 -годишна възраст обикновено са с по-висока честота на тези нежелани реакции. При пациенти на бримкови диуретици случаите са 3,2% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 8,8% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в сравнение с 4,7% в контролната група. При пациенти с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² или CrCl от 30 до < 60 ml/min случаите са 4,8% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 8,1% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в сравнение с 2,6% в контролната група. При пациенти ≥ 75 -годишна възраст

случаите са 4,9% при канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 8,7% при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в сравнение с 2,6% в контролната група (вж. точки 4.2 и 4.4).

В специалното проучване по отношение на сърдечно-съдовата система и по-обширния сборен анализ не се наблюдава увеличаване на случаите с преустановяване на терапията с канаглифлозин поради нежелани реакции, свързани с хиповолемия, и сериозни нежелани реакции, свързани с хиповолемия.

Хипогликемия при допълнителна терапия към инсулин и инсулинови секретагози

Честотата на хипогликемия е ниска (около 4%) в групите на лечение, включително плацебо, когато се използва като монотерапия или като допълнение към метформин. Когато канаглифлозин се добавя към лечение с инсулин, хипогликемия се наблюдава при 49,3%, 48,2% и 36,8% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо, а тежка хипогликемия се наблюдава при 1,8%, 2,7%, и 2,5% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо. Когато канаглифлозин е добавен към лечение със сулфанилурейно производно, хипогликемия се наблюдава при 4,1%, 12,5% и 5,8% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо (вж. точки 4.2 и 4.5).

Генитални гъбични инфекции

Вулвовагинална кандидоза (включително вулвовагинит и вулвовагинална гъбична инфекция) се съобщава при 10,4% и 11,4% от жените, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно, в сравнение с 3,2% при пациентки на плацебо. Повечето случаи на вулвовагинална кандидоза настъпват през първите четири месеца на лечение с канаглифлозин. Сред пациентките, приемащи канаглифлозин, 2,3% са имали повече от една инфекция. Общо 0,7% от всички пациентки са преустановили приема на канаглифлозин поради вулвовагинална кандидоза (вж. точка 4.4).

Кандидозен баланит или баланопостит се съобщава при 4,2% и 3,7% от мъжете, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно, в сравнение с 0,6% при пациенти на плацебо. Сред мъжете, приемащи канаглифлозин, 0,9% са имали повече от една инфекция. Общо 0,5% са преустановили приема на канаглифлозин поради кандидозен баланит или баланопостит. В редки случаи се съобщава за фимоза и в някои случаи е извършено обрязване. (вж. точка 4.4).

Инфекции на пикочните пътища

Инфекции на пикочните пътища се съобщават по-често при канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно (5,9% спрямо 4,3%) в сравнение с 4,0% при плацебо. Повечето инфекции са леки до умерени, без увеличение на появата на сериозни нежелани реакции. Пациентите се повлияват от стандартните лечения, като същевременно продължават лечението с канаглифлозин.

Костна фрактура

При проучване по отношение на сърдечно-съдовата система при 4 327 пациенти, с установен или висок сърдечно-съдов риск, честотата на костните фрактури е 1,6; 1,6 и 1,1 на 100 пациентогодини експозиция съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо, с дисбаланс на фрактурите, първоначално появил се в рамките на първите 26 седмици от лечението. При други проучвания по отношение на диабет тип 2 с канаглифлозин, в които е включена обща популация от приблизително 5 800 пациенти с диабет, не се наблюдава разлика в риска от фрактури в сравнение с контролите. След 104 седмици на лечение канаглифлозин не повлиява неблагоприятно костната минерална плътност.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

В сборен анализ на данните от осем плацебо-контролирани и активно-контролирани проучвания профилът на безопасност на канаглифлозин при пациенти в старческа възраст като

цяло съвпада с този при по-младите пациенти. Пациенти ≥ 75 -годишна възраст имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (като замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония) с честота 4,9%, 8,7% и 2,6% съответно за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и в контролната група. Съобщено е понижение на eGFR (-3,6% и -5,2%) при канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с контролната група (-3,0%) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Метформин

Таблица 2 представя нежелани лекарствени реакции по СОК и категории за честота, съобщавани при пациенти, които са приемали метформин като монотерапия и не са били наблюдавани при пациенти, получаващи канаглифлозин. Категориите за честота се основават на наличната информация от Кратката характеристика на продукта за метформин.

Таблица 2: Честота на нежеланите реакции при употреба на метформин в клинични проучвания и данни от постмаркетингов опит

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Много редки	Лактатна ацидоза, дефицит на витамин В ₁₂ ^a
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести	Нарушение на вкуса
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести	Стомашно-чревни симптоми ^b
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Много редки	Еритема, пруритус, уртикария
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Много редки	Отклонения в стойностите на чернодробните функционални показатели, хепатит

^a Продължителното лечение с метформин се свързва с намаляване на абсорбцията на витамин В₁₂, което много рядко може да доведе до клинично значим дефицит на витамин В₁₂ (напр. мегалобластна анемия).

^b Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит се срещат най-често при започване на терапията и отзвучават спонтанно в повечето случаи.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Канаглифлозин

Единични дози до 1 600 mg канаглифлозин при здрави доброволци и канаглифлозин 300 mg два пъти дневно в продължение на 12 седмици при пациенти с диабет тип 2 обикновено се понасят добре.

Метформин

При дози метформинов хидрохлорид до 85 g не е наблюдавана хипогликемия; въпреки това, при подобни обстоятелства е настъпила лактатна ацидоза. Предозиране с висока доза метформин или съпътстващи рискове могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно медицинско състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата.

Терапия

В случай на предозиране с Vokanamet е подходящо да се предприемат обичайните поддържащи мерки, като отстраняване на неабсорбирания материал от стомашно-чревния тракт, клинично наблюдение, симптоматична терапия, в зависимост от клиничното състояние на пациента. Най-ефективният метод за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата. Елиминирането на канаглифлозин по време на 4-часова хемодиализа е пренебрежимо. Канаглифлозин не се диализира чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, комбинация от перорални лекарства за понижаване на кръвната захар. АТС код: A10BD16

Механизъм на действие

Vokanamet комбинира два перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукта с различни и допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: канаглифлозин, инхибитор на транспортера SGLT2 и метформинов хидрохлорид, който е от клас бигванидини.

КАНАГЛИФЛОЗИН

Транспортерът SGLT2, експресиран в проксималните бъбречни тубули, отговаря за по-голямата част от реабсорбцията на филтрираната глюкоза от тубулния лумен. При пациенти с диабет се наблюдава повишена реабсорбция на глюкоза в бъбреците, която може да доведе до постоянно повишени концентрации на глюкоза в кръвта. Канаглифлозин е перорален инхибитор на SGLT2. Като инхибира SGLT2, канаглифлозин намалява реабсорбцията на филтрираната глюкоза и понижава бъбречния праг за глюкозата (renal threshold for glucose, RT_G), като по този начин повишава UGE и така понижава високите концентрации на глюкоза в плазмата посредством независим от инсулина механизъм при пациенти с диабет тип 2. Предизвиканата чрез инхибиране на SGLT2 UGE също така причинява осмотична диуреза, като диуретичният ефект води до понижаване на систолното кръвно налягане; от UGE следва загуба на калории, а от там редукция на телесното тегло, както доказват проучвания, проведени с пациенти с диабет тип 2.

Механизмът, по който канаглифлозин увеличава отделянето на глюкоза с урината, като директно понижава плазмената глюкоза, е независим от инсулина. В клинични проучвания с канаглифлозин е наблюдавано подобрене по отношение на хомеостатичния модел за оценка на бета-клетъчната функция (homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA beta-cell) и подобрен отговор на бета-клетъчната инсулинова секреция при определяне на глюкозен профил.

В проучвания фаза 3 приемът на канаглифлозин 300 mg веднъж дневно преди хранене води до по-голяма редукция на отклонението на постпрандиалната глюкоза в кръвта в сравнение с дозата от 100 mg веднъж дневно. Отчасти този ефект на дозата от 300 mg канаглифлозин може да се дължи на локалното инхибиране на интестиналния SGLT1 (важен интестинален глюкозен транспортер), свързано с преходно високи концентрации на канаглифлозин в интестиналния лумен преди абсорбцията на лекарствения продукт (канаглифлозин е слаб инхибитор на транспортера SGLT1). Проучванията не са показали малабсорбция на глюкоза при употреба на канаглифлозин.

МЕТФОРМИН

Метформин е бигванид с антихипергликемичен ефект, който намалява стойностите на глюкозата в плазмата, както на гладно така и след нахранване. Той не стимулира секрецията на инсулин и следователно не води до хипогликемия.

Метформин може да действа по три механизма:

- посредством намаляване продукцията на глюкоза в черния дроб, чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата
- в мускулите, чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното поемане и усвояване на глюкозата
- и забавяне на абсорбцията на глюкоза в червата.

Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген чрез въздействие върху гликоген синтетазата. Метформин повишава транспортния капацитет на мембранните глюкозни транспортери GLUT-1 и GLUT-4.

При хора, независимо от действието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е доказано при терапевтични дози при контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: метформин намалява нивата на общия холестерол, LDL-C и нивата на триглицеридите.

Фармакодинамични ефекти на канаглифлозин

След еднократно и многократно перорално приложение на дози канаглифлозин при пациенти с диабет тип 2 са наблюдавани понижаване на RT_G и поява на UGE, които са дозозависими. При начална стойност на RT_G приблизително 13 mmol/l, с 300 mg дневна доза за 24-часов период е наблюдавано максимално потискане на средната стойност на RT_G до приблизително 4 mmol/l до 5 mmol/l при пациенти с диабет тип 2 в проучвания фаза 1, което предполага нисък риск от хипогликемия, предизвикана от лечението. Понижаването на RT_G при пациенти с диабет тип 2, лекувани със 100 mg или 300 mg канаглифлозин веднъж дневно, е довело до повишена UGE, варираща от 77 g на ден до 119 g на ден по време на фаза 1 проучвания; наблюдаваната UGE е довела до загуба от 308 kcal на ден до 476 kcal на ден. Понижаването на RT_G и повишаване на UGE са запазват по време на 26-седмичния период на лечение при пациенти с диабет тип 2. Наблюдавани са умерени увеличения на дневното количество урина (в повечето случаи < 400 ml до 500 ml), които отслабват след няколко дни от лечението. Канаглифлозин временно увеличава отделянето на пикочна киселина в урината (на първия ден е увеличена с 19% в сравнение с изходната стойност, след което спада до 6% на ден 2 и до 1% на ден 13). Съпътствано е от трайно понижаване на концентрацията на серумната пикочна киселина с приблизително 20%.

Клинична ефикасност и безопасност

Съвместното приложение на канаглифлозин и метформин е проучвано при пациенти с диабет тип 2, незадоволително контролирани с метформин самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, понижаващи кръвната захар.

Не са провеждани клинични проучвания за ефикасност с Vokanamet, но биоеквивалентността на Vokanamet и канаглифлозин и метформин, приложени едновременно като самостоятелни таблетки, е доказана при здрави доброволци.

КАНАГЛИФЛОЗИН

Общо 10 285 пациенти с диабет тип 2 са участвали в девет двойно-слепи, контролирани клинични проучвания за ефикасност и безопасност, проведени с цел да се оцени ефектът на канаглифлозин върху гликемичния контрол, включително 5 151 пациенти, лекувани с канаглифлозин в комбинация с метформин. Разпределението по раса на пациентите, които

получават канаглифлозин е 72% от бялата раса, 16% азиатци, 4% чернокожи и 8% други групи. 16% от пациентите са от латиноамерикански произход. Приблизително 58% от пациентите са мъже. Средната възраст на пациентите е 59,6 години (граница от 21 години до 96 години), като 3 082 пациенти са ≥ 65 години и 510 пациенти са ≥ 75 години. 58% от пациентите имат индекс на телесната маса (BMI) ≥ 30 kg/m².

Плацебо-контролирани проучвания

Проведени са проучвания с канаглифлозин в комбинация с метформин, в комбинация със сулфанилурейно производно, в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно, в тройна комбинация с метформин и пиоглитазон и като допълнителна терапия към инсулин (вж. таблица 3). Като цяло, канаглифлозин дава клинично и статистически значими ($p < 0,001$) резултати за гликемичен контрол, в сравнение с плацебо, включително гликиран хемоглобин (HbA_{1c}), процент на пациенти, при които се достига HbA_{1c} $< 7\%$, промяна от изходната стойност на плазмената глюкоза на гладно (FPG) и постпрандиалната глюкоза 2 часа след хранене (PPG). Освен това се наблюдават и редукции на телесното тегло и систолното кръвно налягане спрямо плацебо.

Таблица 3: Резултати от плацебо-контролирани клинични проучвания за ефикасност^a

Комбинирано лечение с метформин (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Плацебо + метформин (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,94	7,95	7,96
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,79	-0,94	-0,17
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,62 ^б (-0,76; -0,48)	-0,77 ^б (-0,91; -0,64)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	45,5 ^б	57,8 ^б	29,8
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	88,7	85,4	86,7
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-3,7	-4,2	-1,2
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-2,5 ^б (-3,1; -1,9)	-2,9 ^б (-3,5; -2,3)	N/A ^в
Тройна терапия с метформин и сулфанилурейно производно (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин и сулфанилурейно производно		Плацебо + метформин и сулфанилурейно производно (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,13	8,13	8,12
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,85	-1,06	-0,13
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,71 ^б (-0,90; -0,52)	-0,92 ^б (-1,11; -0,73)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	43,2 ^б	56,6 ^б	18,0
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	93,5	93,5	90,8
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,1	-2,6	-0,7
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-1,4 ^б (-2,1; -0,7)	-2,0 ^б (-2,7; -1,3)	N/A ^в

Допълнителна терапия към инсулин ^г (18 седмици)			
	Канаглифлозин + инсулин		Плацебо + инсулин (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,33	8,27	8,20
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,63	-0,72	0,01
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (97,5% CI)	-0,65 ^б (-0,73; -0,56)	-0,73 ^б (-0,82; -0,65)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA_{1c} < 7%	19,8 ^б	24,7 ^б	7,7
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	96,9	96,7	97,7
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-1,8	-2,3	0,1
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (97.5% CI)	-1,9 ^б (-2.2; -1.5)	-2,4 ^б (-2.8; -2.0)	N/A ^в

^а ГТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.

^б p<0,001 в сравнение с плацебо.

^в Неприложимо

^г Канаглифлозин като допълнителна терапия към инсулин (със и без други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата).

В допълнение на представените по-горе проучвания, резултатите от гликемичната ефикасност наблюдавани в 18-седмично подпроучване с комбинирана терапия със сулфанилурейно производно и в 26-седмично проучване с тройна терапия с метформин и пиоглитазон са подобни на тези, наблюдавани в други проучвания.

Специално проучване показва, че едновременно приложение на канаглифлозин 50 mg и 150 mg два пъти дневно, приложени като двойна терапия с метформин води до клинично и статистически значими резултати в сравнение с плацебо при гликемичния контрол, включително на НbA_{1c}, процентът пациенти, достигащи НbA_{1c} < 7%, промяна на изходната стойност на FPG и намаляване на телесното тегло, както е показано в таблица 4.

Таблица 4: Резултати за ефикасност от плацебо-контролирано клинично проучване на канаглифлозин, прилаган два пъти дневно^а

	Канаглифлозин		Плацебо (N=93)
	50 mg два пъти дневно (N=93)	150 mg два пъти дневно (N=93)	
НbA_{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,63	7,53	7,66
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,45	-0,61	-0,01
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,44 ^б (-0,637; -0,251)	-0,60 ^б (-0,792; -0,407)	N/A ^в
Пациенти (%),при които се постига НbA_{1c} < 7%	47,8 ^г	57,1 ^б	31,5
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна)	90,59	90,44	90,37
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,8	-3,2	-0,6
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-2,2 ^б (-3,1; -1,3)	-2,6 ^б (-3,5; -1,7)	N/A ^в

^а ГТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването

^б p<0,001 в сравнение с плацебо

^в Неприложимо

^г p=0,013 в сравнение с плацебо

Активно-контролирани проучвания

Канаглифлозин се сравнява с глимепирид в комбинирана терапия с метформин и със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (вж. таблица 5). Канаглифлозин 100 mg веднъж дневно като двойна терапия с метформин дава подобни редукции на HbA_{1c} спрямо изходната стойност, а дозата от 300 mg дава по-високи редукции ($p < 0,05$) на HbA_{1c} в сравнение с глимепирид, следователно показва не по-малка ефективност. По-малка част от пациентите, лекувани с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно (5,6%) и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно (4,9%), са получили поне един епизод/пристъп на хипогликемия по време на 52-седмичното лечение в сравнение с групата, лекувана с глимепирид (34,2%). В проучване, сравняващо канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и ситаглиптин 100 mg в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно, канаглифлозин показва не по-ниски ($p < 0,05$) и по-високи ($p < 0,05$) редукции на HbA_{1c} в сравнение със ситаглиптин. Случаите на епизоди/пристъпи на хипогликемия при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и ситаглиптин 100 mg са съответно 40,7% и 43,2%. Наблюдава се значимо подобрене по отношение на телесното тегло и понижаване на систолното кръвно налягане както в сравнение с глимепирид, така и със ситаглиптин.

Таблица 5: Резултати от активно-контролирани проучвания за ефикасност^a

В сравнение с глимепирид в комбинирана терапия с метформин (52 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Глимепирид (титриране) + метформин (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,78	7,79	7,83
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,82	-0,93	-0,81
Разлика в сравнение с глимепирид (коригирана средна) (95% CI)	-0,01 ^o (-0,11; 0,09)	-0,12 ^o (-0,22; -0,02)	N/A ^B
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна) в kg	86,8	86,6	86,6
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-4,2	-4,7	1,0
Разлика в сравнение с глимепирид (коригирана средна) (95% CI)	-5,2 ^o (-5,7; -4,7)	-5,7 ^o (-6,2; -5,1)	N/A ^B
В сравнение със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (52 седмици)			
	Канаглифлозин 300 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N=377)		Ситаглиптин 100 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N=378)
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,12		8,13
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-1,03		-0,66
Разлика в сравнение със ситаглиптин (коригирана средна) (95% CI)	-0,37 ^o (-0,50; -0,25)		N/A ^B
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	47,6		35,3
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна) в kg	87,6		89,6
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,5		0,3
Разлика в сравнение със ситаглиптин (коригирана средна) (95% CI)	-2,8 ^r (-3,3; -2,2)		N/A ^B

-
- ^а ИТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.
- ^б $p < 0,05$
- ^в Неприложимо
- ^г $p < 0,001$

Специални популации

В две проучвания, проведени в специални популации (по-възрастни пациенти и пациенти със сърдечно-съдови заболявания или с висок риск от такива), канаглифлозин е добавен към текущото установено лечение на диабет (диета, монотерапия или комбинирана терапия).

По-възрастни пациенти

Общо 714 пациенти от ≥ 55 години до ≤ 80 години (227 пациенти от 65 години до < 75 години и 46 пациенти от 75 години до ≤ 80 години) с неадекватен гликемичен контрол на текущото лечение на диабет (лекарствени продукти, понижаващи глюкозата и/или диета и упражнения) са участвали в двойнослепо, плацебо-контролирано проучване за период от 26 седмици. Наблюдавани са статистически значими ($p < 0,001$) промени от изходното ниво на HbA_{1c} в сравнение с плацебо, с $-0,57\%$ и $-0,70\%$ съответно за 100 mg и 300 mg веднъж дневно (вж. точки 4.2 и 4.8).

Глюкоза в кръвта на гладно

При четири плацебо-контролирани проучвания, лечението с канаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към един или два перорални лекарствени продукта, понижаващи глюкозата, е довело до средни промени от изходните стойности на FPG в сравнение с плацебо, възлизащи съответно на $-1,2$ mmol/l до $-1,9$ mmol/l за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и $-1,9$ mmol/l до $-2,4$ mmol/l за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно. Тези понижения се запазват през целия период на лечение и са близо до максималните след първия ден на лечение.

Постпрандиална глюкоза

При определяне на глюкозен профил, канаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към един или два перорални лекарствени продукти, понижаващи глюкозата, намалява изходните стойности на постпрандиалната глюкоза съответно с $-1,5$ mmol/l до $-2,7$ mmol/l за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и $-2,1$ mmol/l до $-3,5$ mmol/l за 300 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо, което се дължи на понижаването на концентрацията на глюкоза преди хранене и на намаленото отклонение на постпрандиалната глюкоза.

Телесно тегло

Канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно като монотерапия и като двойна и тройна допълнителна терапия води до статистически значимо понижаване на процента на телесното тегло на 26-а седмица в сравнение с плацебо. При две 52-седмични активно-контролирани проучвания, сравняващи канаглифлозин с глимепирид и ситаглиптин, трайните и статистически значими средни понижения на процента на телесното тегло за канаглифлозин като допълнителна терапия към метформин са $-4,2\%$ и $-4,7\%$ съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно, в сравнение с комбинация от глимепирид и метформин ($1,0\%$) и $-2,5\%$ за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в комбинация от метформин и сулфанилурейно производно в сравнение със ситаглиптин в комбинация с метформин и сулфанилурейно производно ($0,3\%$).

Подгрупа пациенти ($N=208$) от активно-контролираното проучване на двойна терапия с метформин, които са подложени на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) и компютърна томография (СТ) на корем за оценка на телесната структура, показват, че приблизително две трети от загубата на тегло при канаглифлозин се дължат на загуба на мастна тъкан, като се губят сходни количества висцерална и коремна подкожна мастна тъкан. 211 пациенти от клиничното проучване при пациенти в старческа възраст са взели участие в подпроучване за телесната структура с използване на DXA анализ на телесната структура. То показва, че приблизително две трети от загубата на тегло, свързано с канаглифлозин, се дължи

на загуба на мастна тъкан в сравнение с плацебо. Не се наблюдават значителни промени на костната плътност в трабекуларната и кортикалната кост.

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

Проведен е предварително дефиниран междинен мета-анализ на установените големи сърдечно-съдови събития в клинични проучвания фаза 2 и 3 при 9 632 пациенти с диабет тип 2, включително 4 327 пациенти (44,9%) със сърдечно-съдово заболяване или с риск от такова, които участват в текущо кардиологично проучване. Коефициентът на риск за съставната първична крайна точка (времето до събитие на сърдечно-съдова смърт, нефатален инсулт, нефатален инфаркт на миокарда и нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация) за канаглифлозин (обобщени са двете дози) спрямо комбинирани активни и плацебо сравнителни продукти е 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); следователно няма данни за повишен сърдечно-съдов риск при лечение с канаглифлозин спрямо сравнителните продукти. Коефициентът на риск при дози от 100 mg и от 300 mg веднъж дневно е сходен.

Кръвно налягане

При анализ на четири 26-седмични, плацебо-контролирани проучвания (N=2 313), лечението с канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно е довело до средни понижения на систолното кръвно налягане, съответно с -3,9 mmHg и -5,3 mmHg, в сравнение с плацебо (-0,1 mmHg), както и до по-слаб ефект върху диастолното кръвно налягане със средни изменения за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно съответно -2,1 mmHg и -2,5 mmHg, в сравнение с плацебо (-0,3 mmHg). Няма значими промени в сърдечната честота.

Пациенти с изходни стойности на HbA_{1c} > 10% до $\leq 12\%$

Подпроучване при пациенти с изходни стойности на HbA_{1c} > 10% до $\leq 12\%$ показва, че лечение с канаглифлозин като монотерапия води до понижение спрямо изходните стойности на HbA_{1c} (без корекция за плацебо) с -2,13% и -2,56% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно.

МЕТФОРМИН

Проспективното, рандомизирано проучване (UKPDS) установява дългосрочната полза от интензивния контрол на кръвната захар при пациенти с диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех от лечение само с диета, показват:

- значимо намаляване на абсолютния риск от всяко свързано с диабета усложнение в групата на метформин (29,8 събития/1 000 пациентогодини) спрямо пациентите оставени само на диета (43,3 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0023$ и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфониурейни продукти и на монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0034$
- значимо намаляване на абсолютния риск от свързаната с диабет смъртност: метформин 7,5 събития/1 000 пациентогодини, само на диета 12,7 събития/1 000 пациентогодини, $p=0,017$
- значимо намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациентогодини спрямо само на диета 20,6 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,011$) и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфониурейни продукти и на монотерапия с инсулин 18,9 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,021$)
- значимо намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 събития/1 000 пациентогодини, само на диета 18 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,01$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vokanamet във всички подгрупи на педиатричната популация при диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

VOKANAMET

Проучвания за биоеквивалентност при здрави доброволци показват, че Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/850 mg, and 150 mg/1 000 mg комбинирани таблетки са биоеквивалентни на едновременно прилагани съответстващи дози канаглифлозин и метформин като отделни таблетки.

Приложението на Vokanamet 150 mg/1 000 mg с храна не води до промени в общата експозиция на канаглифлозин. Няма промяна в AUC на метформин, обаче, средната пикова плазмена концентрация на метформин е била намалена с 16%, когато се прилага с храна. Забавено време за достигане на пикова плазмена концентрация се наблюдава и за двете съставки (2 часа за канаглифлозин и 1 час за метформин) след хранене. Малко вероятно е тези промени да имат клинично значение. Тъй като се препоръчва метформин да се приема с храна, за да се намали честотата на стомашно-чревни нежелани реакции, препоръчва се Vokanamet да се приема с храна за намаляване на стомашно-чревната непоносимост, свързана с метформин.

КАНАГЛИФЛОЗИН

По същество фармакокинетиката на канаглифлозин е сходна при здрави доброволци и при пациенти с диабет тип 2. След перорално приложение на единична доза от 100 mg и 300 mg при здрави доброволци, канаглифлозин се абсорбира бързо, като пикова плазмена концентрация се постига 1 до 2 часа след приложение (медиана на T_{max}). Плазмената C_{max} и AUC на канаглифлозин се увеличават пропорционално на дозата от 50 mg до 300 mg. Привидният терминален полуживот ($t_{1/2}$) (изразен като среден $\pm$ стандартно отклонение) е $10,6 \pm 2,13$ часа и $13,1 \pm 3,28$ часа съответно за дозите от 100 mg и 300 mg. Стационарно състояние се постига след 4 до 5 дни прилагане на канаглифлозин от 100 mg до 300 mg веднъж дневно. Канаглифлозин не проявява зависима от времето фармакокинетика и кумулира в плазмата до 36% след многократни дози от 100 mg и 300 mg.

Абсорбция

Средната абсолютна перорална бионаличност на канаглифлозин е приблизително 65%. Приложението на богата на мазнини храна едновременно с канаглифлозин не повлиява фармакокинетиката, следователно Vokanamet може да се приема със или без храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Средният обем на разпределение (V_d) на канаглифлозин в стационарно състояние след единична интравенозна инфузия при здрави доброволци е 119 литра, което предполага широко разпределение в тъканите. Канаглифлозин се свързва във висока степен (99%) с плазмените протеини, предимно с албумин. Свързването с протеините не зависи от плазмените концентрации на канаглифлозин. Свързването с плазмените протеини не се повлиява значително при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Биотрансформация

О-глюкуронирането е основният метаболитен път за елиминиране за канаглифлозин, който се глюкуронира главно чрез UGT1A9 и UGT2B4 до два неактивни О-глюкуронид метаболита. CYP3A4-медирираният (оксидативен) метаболизъм на канаглифлозин при хора е минимален (приблизително 7%).

При *in vitro* проучвания, канаглифлозин не инхибира цитохром P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, или CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, нито индуцира CYP1A2,

CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 при по-високи от терапевтичните концентрации. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху CYP3A4 *in vivo* (вж. точка 4.5).

Елиминиране

След перорално приложение на единична доза [^{14}C] канаглифлозин при здрави доброволци 41,5%, 7,0%, и 3,2% от приетата радиоактивна доза се откриват в изпражненията съответно като канаглифлозин, хидроксилиран метаболит и О-глюкуронид метаболит. Ентерохепаталната циркулация на канаглифлозин е незначителна.

Приблизително 33% от приетата радиоактивна доза се екскретира в урината, предимно като О-глюкуронид метаболити (30,5%). По-малко от 1% от дозата се екскретира в урината като непроменен канаглифлозин. Бъбречният клирънс на дози от 100 mg и 300 mg канаглифлозин варира от 1,30 ml/min до 1,55 ml/min.

Канаглифлозин е вещество с нисък клирънс, със среден системен клирънс приблизително 192 ml/min при здрави доброволци след интравенозно приложение.

Специални популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Открито проучване с прилагане на единична доза оценява фармакокинетиката на канаглифлозин 200 mg при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане (класифицирани по CrCl по формулата на Cockcroft-Gault) в сравнение със здрави доброволци. В проучването са включени 8 пациенти с нормална бъбречна функция ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с леко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} 50 \text{ ml/min}$ до $< 80 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{CrCl} 30 \text{ ml/min}$ до $< 50 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), както и 8 пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) на хемодиализа.

Наблюдава се умерено повишение на C_{max} на канаглифлозин със съответно 13%, 29% и 29% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, но не и при пациенти на хемодиализа. В сравнение със здрави доброволци плазмената AUC на канаглифлозин се повишава с приблизително 17%, 63% и 50% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, но остава сходна при пациенти с ТБН и здрави хора.

Канаглифлозин се отстранява незначително чрез хемодиализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

В сравнение с хора с нормална чернодробна функция средните геометрични съотношения на C_{max} и AUC_{∞} на канаглифлозин са съответно 107% и 110% при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) и съответно 96% и 111% при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) след прием на единична доза от 300 mg канаглифлозин.

Тези разлики не се смятат за клинично значими.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на канаглифлозин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на канаглифлозин при педиатрични пациенти.

Други специални популации

Фармакогенетика

И двете УДФ-глюкуронил трансферази UGT1A9 и UGT2B4 са обект на генетичен полиморфизъм. В сборен анализ на клинични данни при носители на UGT1A9*1/*3 са наблюдавани повишени стойности на AUC на канаглифлозин с 26% и при носители на UGT2B4*2/*2 с 18%. Не се очаква тези увеличения на експозицията на канаглифлозин да бъдат клинично значими. Ефектът при хомозиготните (UGT1A9*3/*3, честота < 0,1%) е вероятно по-изразен, но не е проучван.

Полът, расовата/етническата принадлежност или индексът на телесната маса не оказват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на канаглифлозин въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

МЕТФОРМИН

Абсорбция

След перорална доза метформин, $C_{\max}$ се достига след около 2,5 часа ($T_{\max}$). Абсолютната бионаличност на таблетка метформинов хидрохлорид от 500 mg или 850 mg при здрави индивиди е приблизително 50-60%. След перорална доза, неабсорбираната фракция, която се установява във фецеса, е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е насищаема и непълна. Приема се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна.

При препоръчителните дози и схеми на прилагане на метформин, плазмени концентрации в стационарно състояние се достигат в рамките на 24-48 часа и общо взето са под 1 $\mu\text{g/ml}$. При контролирани клинични проучвания $C_{\max}$ не надвишава 5 $\mu\text{g/ml}$, дори при максимални дози.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформин. След перорално приложение на таблетка от 850 mg са наблюдавани 40% по-ниска пикова плазмена концентрация, 25% намаление на AUC и 35-минутно удължаване на времето за достигане на пикова плазмена концентрация. Не е ясна клиничната значимост на тези находки.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Кръвният пик е по-нисък от плазмения пик и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният V_d варира между 63 и 276 литра.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. При хора не са установени метаболити.

Елиминиране

Бъбречния клирънс на метформин е > 400 ml/min, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза, привидният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

При увредена бъбречна функция, бъбречният клирънс е намален пропорционално на креатининовия клирънс и поради това елиминационният полуживот е удължен, което води до повишено ниво на метформин в плазмата.

Педиатрична популация

Проучване с единична доза: След единични дози метформинов хидрохлорид 500 mg, педиатричните пациенти са показали подобен фармакокинетичен профил с този, наблюдаван при здрави възрастни.

Проучване с многократно прилагане: Данните са ограничени до едно проучване. След многократно прилагане на дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни при педиатрични пациенти, пиковата C_{max} и AUC_{0-t} са намалени с около 33% и 40%, съответно в сравнение с възрастни диабетици, при които многократно са прилагани дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тъй като дозата е индивидуално титрирана въз основа на гликемичния контрол, това има ограничено клиничното значение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канаглифлозин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Канаглифлозин не показва ефекти върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове при експозиции до 19 пъти експозицията при максимална препоръчителна доза при хора (MRHD).

При проучване за ембриофеталното развитие при плъхове е наблюдавано забавяне в осификацията на метатарзалните кости при системна експозиция 73 пъти и 19 пъти по-висока от клиничната експозиция при дози от 100 mg и 300 mg. Не е известно дали забавянето на осификацията може да се отдаде на ефектите на канаглифлозин върху калциевата хомеостаза, наблюдавани при възрастни плъхове.

В проучване за пренаталното и постнаталното развитие при плъхове канаглифлозин, прилаган на женските пъхове от 6-и гестационен ден до 20-и ден на лактация, е довел до намалено тегло на мъжките и женските малки при токсични дози за майката > 30 mg/kg дневно (експозиции $\geq 5,9$ пъти по-високи от експозицията на канаглифлозин при MRHD). Токсичността за майката е ограничена до намалено наддаване на телесното тегло.

Проучване при млади плъхове, третирани с канаглифлозин от ден 1 до ден 90 след раждането, не показва повишена чувствителност в сравнение с ефектите, наблюдавани при възрастни плъхове. Въпреки това е забелязана дилатация на бъбречното легенче, с ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOEL) при експозиции 2,4 пъти и 0,6 пъти клиничната експозиция, съответно при дози от 100 mg и 300 mg, която не е била напълно обратима в рамките на приблизително един месец възстановителен период. Тъй като функционалното съзряване на бъбреците при плъхове продължава до 6-седмична възраст, трайните ренални находки при млади плъхове най-вероятно се дължат на намалената способност на развиващите се бъбреци на плъховете да се справят с увеличения обем на урината, свързан с канаглифлозин.

Канаглифлозин не увеличава честотата на тумори при мишки от двата пола в двугодишно проучване при дози от 10, 30 и 100 mg/kg. Най-високата доза от 100 mg/kg представлява до 14 пъти клиничната доза от 300 mg, въз основа на AUC експозицията. Канаглифлозин увеличава честотата на тестикуларни клетъчни тумори на Leydig при мъжки плъхове при всички проучвани дози (10, 30 и 100 mg/kg); най-ниската доза от 10 mg/kg е приблизително 1,5 пъти клиничната доза от 300 mg въз основа на AUC експозицията. По-високите дози канаглифлозин (100 mg/kg) при мъжки и женски плъхове повишават честотата на феохромоцитомы и бъбречни тубулни тумори. Въз основа на AUC експозицията, NOEL от 30 mg/kg/ден за феохромоцитомы и бъбречни тубулни тумори е приблизително 4,5 пъти експозицията при дневна клинична доза от 300 mg. Въз основа на предклинични и клинични

механистични проучвания, клетъчните тумори на Leydig, бъбречните тубулни тумори и феохромоцитомите се считат за специфични за плъховете. Бъбречните тубулни тумори и феохромоцитомите при плъхове, причинени от канаглифлозин, най-вероятно се дължат на малабсорбция на въглехидрати вследствие на интестинална SGLT1 инхибиторна активност в червата на плъховете; проведените механистични клинични проучвания не показват малабсорбция на въглехидрати при хората при прием на дози канаглифлозин до два пъти по-високи от максималната препоръчителна клинична доза. Клетъчните тумори на Leydig се асоциират с повишаването на лутеинизиращия хормон (LH), което е известен механизъм за образуване на клетъчни тумори на Leydig при плъхове. По време на 12-седмично проучване нестимулираният LH не се е повишил при пациенти от мъжки пол, лекувани с канаглифлозин.

Метформин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Оценка на риска за околната среда: не се очаква въздействие върху околната среда от клиничното използване на някое от активните вещества канаглифлозин или метформин във Vokanamet.

Канаглифлозин/Метформин

При проучване на ембриофеталното развитие при плъхове, самостоятелно приложен метформин (300 mg/kg/ден) предизвиква липса на/непълна осификация, докато самостоятелно приложен канаглифлозин (60 mg/kg/ден) няма ефекти. Когато канаглифлозин/метформин е прилаган в 60/300 mg/kg/ден (нива на експозиция 11 и 13 пъти клиничната експозиция за канаглифлозин и метформин, съответно, в дози 300/2 000 mg), ефектите са по-изразени в сравнение с метформин самостоятелно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

150 mg/1 000 mg
Макрогол 3350
Поливинилов алкохол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE бутилка, със защитена от деца запушалка, с индукционно запечатване и сушител.
Бутилките съдържат 20 или 60 филмирани таблетки.

Опаковки:

1 x 20 филмирани таблетки

1 x 60 филмирани таблетки

180 (3 x 60) филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/918/010 (20 таблетки)

EU/1/14/918/011 (60 таблетки)

EU/1/14/918/012 (180 таблетки)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 април 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки
канаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка филмирана таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка филмирана таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка филмирана таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

20 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не трябва да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 таблетки)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 таблетки)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 таблетки)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 таблетки)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 таблетки)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 таблетки)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 таблетки)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 таблетки)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 таблетки)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 таблетки)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 таблетки)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1 000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1 000 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки
канаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка филмирана таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка филмирана таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка филмирана таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

20 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 таблетки)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 таблетки)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 таблетки)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 таблетки)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 таблетки)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 таблетки)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 таблетки)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 таблетки)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 таблетки)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 таблетки)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 таблетки)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ (групова опаковка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки
канаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка филмирана таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка филмирана таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка филмирана таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 180 (3 опаковки по 60) филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1 000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1 000 mg

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки

канаглифлозин/метформинов хидрохлорид (canagliflozin/metformin hydrochloride)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vokanamet и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Invokana
3. Как да приемате Vokanamet
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vokanamet
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vokanamet и за какво се използва

Vokanamet съдържа две различни активни вещества, канаглифлозин и метформин. Те са две лекарства, които действат заедно по различен начин, за да понижат нивата на глюкозата в кръвта (кръвната захар) при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2.

Това лекарство може да се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства за лечение на диабет тип 2 (като например инсулин, инхибитор на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) [като например ситаглиптин, саксаглиптин или линаглиптин], сулфанилурейно производно [като например глимепирид или глипизид] или пиоглитазон). Вие може вече да приемате едно или повече от тези лекарства за лечение на Вашия диабет тип 2. Vokanamet се използва когато Вашата кръвна захар не може да бъде добре контролирана с метформин самостоятелно или заедно с други лекарства за лечение на диабет. Ако вече приемате едновременно канаглифлозин и метформин поотделно, Vokanamet може да ги замени като самостоятелна таблетка.

Важно е да продължите да следвате съветите на Вашия лекар или медицинска сестра относно диетата и физическата си активност.

Какво представлява захарният диабет тип 2?

Захарният диабет тип 2 е заболяване, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин или инсулинът, който Вашият организъм произвежда, не функционира достатъчно добре. Също така е възможно организмът Ви да произвежда прекалено много захар. В резултат

на това в кръвта се натрупва захар (глюкоза). Това може да доведе до сериозни заболявания, като сърдечни заболявания, бъбречна недостатъчност, слепота и ампутация.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vokanamet

Не приемайте Vokanamet

- ако сте алергични към канаглифлозин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате бъбречни или чернодробни проблеми
- ако имате тежка инфекция
- ако сте загубили голямо количество вода от организма (дехидратация), например поради продължителна или тежка диария, или ако сте повърнали няколко пъти подред
- ако имате диабетна прекома
- ако имате диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета с висока кръвна захар, бърза загуба на тегло, гадене, или повръщане)
- ако наскоро сте получили сърдечен инфаркт или имате тежки проблеми с кръвообращението, като "шок", или проблеми с дишането
- ако пиете алкохол в големи количества (всеки ден или от време на време)
- ако имате или наскоро сте имали сърдечна недостатъчност.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство и по време на лечението:

- за това какво да направите, за да се предпазите от обезводняване
- ако имате захарен диабет тип 1 (организмът Ви не произвежда никакъв инсулин). Vokanamet не трябва да се използва за лечение на това заболяване.
- при бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, болки в стомаха, прекомерна жажда, учестено и дълбоко дишане, прояви на обърканост, необичайна сънливост или умора, дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или променена миризма на урината или потта, свържете се незабавно с лекар или най-близката болница. Тези симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ – усложнение, което може да възникне при диабет поради повишена концентрация на „кетонни тела“ в урината или кръвта, което се установява при лабораторни изследвания. Рискът за развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, дехидратация, внезапно намаляване на дозата на инсулина или повишена нужда от инсулин в резултат на голяма операция или сериозно заболяване.
- ако някога сте имали сериозно сърдечно заболяване или ако сте имали инсулт
- ако приемате лекарства за понижаване на кръвното налягане (антихипертензивни лекарства) или някога сте имали ниско кръвно налягане (хипотония). Допълнителна информация е предоставена по-долу в „Други лекарства и Vokanamet“.

Бъбречна функция

Бъбречната Ви функция ще бъде изследвана чрез кръвен тест, преди да започнете и докато приемате това лекарство.

Внимавайте за нежелани реакции

Лактатната ацидоза е спешен медицински случай и трябва да се лекува в болница. Ако имате някои от признаците на лактатна ацидоза, които включват гадене или повръщане, болка в стомаха, силна отпадналост, мускулни крампи, необяснима загуба на тегло, учестено дишане или усещане за студ, или дискомфорт, **спрете приема на Vokanamet незабавно и се свържете с лекар или отидете до най-близката болница веднага.** Вижте точка 4.

Операции и рентгенови снимки

Информирайте Вашия лекар, че приемате Vokanamet, ако Ви предстои:

- операция под обща, спинална или перидурална упойка. Може да се наложи да спрете приема на Vokanamet за няколко дни, преди и след операцията.
- рентгенова снимка, при която ще Ви инжектират контрастно вещество. Ще Ви се наложи да спрете приема на Vokanamet преди или по време на рентгеновата снимка и два или повече дни след това. Вашата бъбречна функция трябва да се изследва преди да приемете Vokanamet отново.

Вашият лекар ще прецени дали се нуждаете от друго лечение за контрол на кръвната захар, докато сте спрели приема на Vokanamet. Важно е да следвате внимателно инструкциите на Вашия лекар.

Глюкоза в урината

Поради начина на действие на канаглифлозин, урината Ви ще показва положителен резултат за захар (глюкоза), докато го приемате.

Деца и юноши

Vokanamet не се препоръчва за деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Vokanamet

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това се налага, тъй като това лекарство може да повлияе на действието на други лекарства. Също така някои лекарства могат да повлияят на действието на това лекарство.

Специално уведомете лекаря си, ако приемате някое от следните лекарства:

- инсулин или сулфанилурейно производно (като глимепирид или глипизид) за лечение на захарен диабет – Вашият лекар може да намали дозата Ви, за да не се понижи твърде много кръвната Ви захар (хипогликемия)
- лекарства за понижаване на кръвното налягане (антихипертензивни средства), включително диуретици (лекарства, които се използват за отстраняване на излишната вода в организма, познати още като обезводняващи таблетки), тъй като това лекарство може също да понижи Вашето кръвно налягане чрез отстраняване на излишната вода в организма. Възможните признаци на прекомерна загуба на течност от организма са описани по-долу в точка 4 „Дехидратация”.
- жълт кантарион (билково лекарство за лечение на депресия)
- карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал (лекарства за контрол на епилептични пристъпи)
- ефавиренц или ритонавир (лекарства за лечение на ХИВ инфекции)
- рифампицин (антибиотик за лечение на туберкулоза)
- холестирамин (лекарство за намаляване нивата на холестерола в кръвта). Вижте точка 3 „Прием на това лекарство”.
- дигоксин или дигитоксин (лекарства за лечение на определени сърдечни заболявания). Може да се наложи измерване на нивата на дигоксин или дигитоксин в кръвта, в случай че се приемат с Vokanamet.
- дабигатран (лекарство, разреждащо кръвта, което намалява риска от образуване на съсиреци).
- лекарства, които съдържат алкохол. Вижте раздел „Vokanamet с алкохол”.
- йодни контрастни вещества (лекарства, използвани по време на рентгенова снимка). Вижте раздел „Операции и рентгенови снимки”.
- циметидин (лекарство, използвано за лечение на стомашни проблеми)
- кортикостероиди (използвани за лечение на различни заболявания, като тежко възпаление на кожата или за лечение на астма), които се приемат през устата, под формата на инжекция, или инхалация
- бета-2 агонисти (като салбутамол или тербуталин), използвани за лечение на астма.

Vokanamet с алкохол

Избягвайте консумацията на големи количества алкохол или лекарства, съдържащи алкохол, когато приемате това лекарство. Това е така, защото Вие сте изложени на повишен риск от образуване и натрупване на млечна киселина в кръвта (лактатна ацидоза), ако сте приели прекалено много алкохол. Това е по-вероятно да се случи, ако сте гладни, имате недोхранване, или чернодробни проблеми. Вижте раздел „Внимавайте за нежелани реакции“ и точка 4.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата или по време на употребата на това лекарство.

Канаглифлозин, една от съставките на Vokanamet, не трябва да се прилага по време на бременност. Посъветвайте се с Вашия лекар за най-добрия начин за контрол на кръвната Ви захар без Vokanamet, веднага след като разберете, че сте бременна.

Не използвайте това лекарство, ако кърмите. Посъветвайте се с Вашия лекар дали да се преустанови лечението с това лекарство или да се преустанови кърменето.

Шофиране и работа с машини

Vokanamet не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на колело и работа с инструменти или машини. Има данни обаче за световъртеж или замаяване, които могат да повлияят на способността Ви за шофиране, каране на колело или работа с инструменти или машини.

Приемът на Vokanamet с други лекарства за лечение на диабет, наречени сулфанилурейни производни (като глимепирид и глипизид), или с инсулин може да увеличи риска от прекомерно понижаване на кръвната захар (хипогликемия). Симптомите включват замъгляване на зрението, изтръпване на устните, треперене, изпотяване, бледност, промяна в настроението, чувство на безпокойство или обърканост. Това може да повлияе на способността Ви да шофирате, да карате колело и да използвате инструменти или машини. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако имате някакви признаци на ниска кръвна захар.

3. Как да приемате Vokanamet

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

- Дозата Vokanamet е една таблетка два пъти дневно.
- Количеството на активното вещество във Vokanamet, което ще приемате, варира в зависимост от Вашето състояние и количествата на канаглифлозин и метформин, необходими за контрол на кръвната Ви захар.
- Вашият лекар ще предпише подходящата за Вас доза.

Прием на това лекарство

- Поглъщайте таблетката цяла, с поне половин чаша вода.
- Най-добре е да приемате таблетката по време на хранене. Това ще намали шансовете да получите стомашно неразположение.
- Опитайте се да я приемате по едно и също време на деня. Това ще Ви подсеща да я приемате.
- Ако Вашият лекар Ви е предписал това лекарство заедно с някое лекарство за понижаване на холестерола като холестирамин, Вие трябва да приемате това лекарство най-малко 1 час преди или 4 до 6 часа след приема на лекарството, понижаващо холестерола.

Вашият лекар може да Ви предпише Vokanamet заедно с друг лекарствен продукт, понижаващ кръвната захар. Не забравяйте да приемате всички лекарства точно както Ви е казал Вашият лекар, за да постигнете най-добрите за здравето си резултати.

Диета и физически усилия

За да контролирате Вашия диабет, Вие също така трябва да спазвате съветите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно диетата и физическите упражнения. По-специално, ако спазвате диета за диабетици за контрол на теглото, продължавайте да я спазвате, докато приемате това лекарство.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vokanamet

Ако сте приели повече от необходимата доза от това лекарство, незабавно уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Vokanamet

- Ако сте забравили да приемете доза, направете го веднага щом си спомните. Ако обаче наближава времето за приемане на следващата доза, не приемайте пропуснатата.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Vokanamet

Ако спрете приема на това лекарство, кръвната Ви захар може да се повиши. Не спирайте приема на лекарството, без първо да говорите с лекаря си.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Vokanamet незабавно и се свържете с лекар или отидете в най-близката болница, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Лактатната ацидоза (много редки, може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- твърде много млечна киселина в кръвта (лактатна ацидоза). Това се случва по-често при хора с бъбречни проблеми. Лактатната ацидоза може да бъде причинена от прекомерен прием на алкохол или продължително гладуване.
Възможни признаци на лактатна ацидоза са:
 - гадене или повръщане
 - стомашна болка
 - силна отпадналост
 - мускулни крампи
 - необяснима загуба на тегло
 - учестено дишане
 - усещане за студ или дискомфорт.

Спрете приема на Vokanamet и възможно най-бързо отидете на лекар, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Обезводняване (нечести, може да засегнат до 1 на 100 души)

- прекомерна загуба на течности (обезводняване). Среща се по-често при пациенти в старческа възраст (на възраст 75 и повече години), хора с бъбречни проблеми и хора, които приемат обезводняващи таблетки (диуретици).
Възможни признаци на обезводняване са:
 - чувство за замаяност или световъртеж
 - загуба на съзнание (припадък), чувство на замаяност или припадък при изправяне
 - силна сухота или лепнене на устата, силна жажда

- силна отпадналост или умора
- отделяне на твърде малко или никаква урина
- учестен сърдечен пулс.

Незабавно се свържете с лекар или най-близката болница, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Диабетна кетоацидоза (редки, може да засегнат до 1 на 1000 души)

Това са признаците на диабетна кетоацидоза (виж също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“):

- повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта Ви
- бърза загуба на тегло
- гадене или повръщане
- болки в стомаха
- прекомерна жажда
- учестено и дълбоко дишане
- обърканост
- необичайна сънливост или умора
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна миризма на урината или потта.

Това може да се случи, независимо от нивото на кръвната захар. Вашият лекарят може да реши временно или окончателно да се спре лечението Ви с Vokanamet.

Информирайте Вашия лекар възможно най-бързо, ако имате някоя от следните нежелани реакции:

Хипогликемия (много чести, може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- понижена кръвна захар (хипогликемия) – при прием на това лекарство с инсулин или сулфанилурейно производно (като глимепирид или глипизид).
Възможни признаци на понижена кръвна захар са:
 - замъгляване на зрението
 - изтръпване на устните
 - треперене, изпотяване, бледност
 - промяна в настроението или чувство на безпокойство или обърканост.

Вашият лекар ще Ви каже как да се справите с понижаването на кръвната захар и какво да правите, ако имате някои от изброените по-горе признаци.

Други нежелани реакции при прием на канаглифлозин самостоятелно:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- вагинална гъбична инфекция.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- обрив или зачервяване на пениса или препуциума (гъбична инфекция)
- инфекция на пикочните пътища
- промяна в уринирането (включително по-често уриниране или отделяне на по-голямо количество урина от обичайно, спешна нужда от уриниране, както и нужда от уриниране през нощта)
- запек
- жажда
- гадене
- кръвните изследвания могат да покажат промени в нивата на мазнините (холестерол) или увеличен брой на червените кръвни клетки (хематокрит).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- обрив или зачервяване на кожата – може да сърби и да включва подутини, сълзене или мехури.

- уртикария
- кръвните изследвания може да покажат промени, свързани с бъбречната функция (повишени креатинин или урея) или повишени нива на калия.
- кръвните изследвания могат да покажат увеличение на нивото на фосфат в кръвта
- костна фрактура
- бъбречна недостатъчност (основно в резултат от загуба на твърде много течности от Вашия организъм).

С неизвестна честота

- тежка алергична реакция (може да включва подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да доведе до затруднено дишане или преглъщане).

Нежелани реакции при прием на метформин, които не са описани за канаглифлозин:

- много чести: гадене, повръщане, диария, болки в стомаха и загуба на апетит
- чести: метален вкус (нарушение на вкуса)
- много редки: намалени нива на витамин В₁₂, (може да причини анемия - нисък брой на червените кръвни клетки), отклонения във чернодробните функционални показатели, хепатит (проблем с черния дроб) и сърбеж.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vokanamet

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка съответно след „Годен до:”. Сроктът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не използвайте Vokanamet, ако забележите, че опаковката е повредена или показва признаци на фалшифициране.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vokanamet

- Активните вещества са канаглифлозин и метформинов хидрохлорид.
 - Всяка 50 mg/850 mg таблетка съдържа 50 mg канаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.
 - Всяка 50 mg/1 000 mg таблетка съдържа 50 mg канаглифлозин и 1000 mg метформинов хидрохлорид.
 - Всяка 150 mg/850 mg таблетка съдържа 150 mg канаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.

- Всяка 150 mg/1 000 mg таблетка съдържа 150 mg канаглифлозин и 1000 mg метформинов хидрохлорид.
- Другите съставки са:
 - ядро на таблетката: микрокристална целулоза, хипромелоза, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.
 - филмово покритие:
 - 50 mg/850 mg таблетки: макрогол (3350), поливинилов алкохол, талк, титанов диоксид (E171), железен оксид, червен (E172) и железен оксид, черен (E172).
 - 50 mg/1 000 mg таблетки: макрогол (3350), поливинилов алкохол, талк, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172) и железен оксид, червен (E172).
 - 150 mg/850 mg таблетки: макрогол (3350), поливинилов алкохол, талк, титанов диоксид (E171) и железен оксид, жълт (E172).
 - 150 mg/1 000 mg таблетки: макрогол (3350), поливинилов алкохол, талк, титанов диоксид (E171), железен оксид, червен (E172) и железен оксид, черен (E172).

Как изглежда Vokanamet и какво съдържа опаковката

- Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки (таблетки) са розови, с форма на капсула, с дължина 20 mm и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „358“ от другата.
- 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки (таблетки) са бежови, с форма на капсула, с приблизителна дължина 21 mm и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „551“ от другата.
- Vokanamet 150 mg/850 mg film- филмирани таблетки (таблетки) са светложълти, с форма на капсула, с дължина 21 mm и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „418“ от другата.
- Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки (таблетки) са виолетови, с форма на капсула, с дължина 22 mm и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „611“ от другата.

Vokanamet се предлага в HDPE бутилки, със защитена от деца запушалка. Предлагат се картонени опаковки от 20, 60 и 180 таблетки (3 бутилки, съдържащи по 60 таблетки всяка).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.