

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje canagliflozinum 50 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum, a metformini hydrochloridum 850 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžová potahovaná tableta s okamžitým uvolňováním ve tvaru tobolky o délce 20 mm s vyraženým „CM“ na jedné straně a „358“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vokanamet je indikován k léčbě dospělých ve věku od 18 let s diabetes mellitus typu 2 ke zlepšení kontroly glykemie jako doplněk diety a cvičení:

- u pacientů, u kterých není glykemie adekvátně upravena maximální dávkou samotného metforminu,
- u pacientů, kteří užívají maximální povolenou dávku metforminu v kombinaci s dalšími přípravky ke snižování hladiny glukózy včetně inzulínu, pokud tyto kombinace samy glykemií dostatečně nesnižují (dostupné údaje o různých kombinacích viz body 4.4, 4.5 a 5.1).
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací kanagliflozinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávku přípravku Vokanamet ke snižování hladiny glukózy je třeba stanovovat individuálně s ohledem na pacientův současný režim léčby a na účinnost a snášenlivost přípravku; užívat doporučenou denní perorální dávku 100 mg nebo 300 mg kanagliflozinu bez překročení maximální doporučené denní perorální dávky metforminu.

U pacientů, u nichž ani maximální povolená dávka metforminu nezajišťuje dostatečnou kontrolu glykemie

U pacientů, u nichž metformin nezajišťuje dostatečnou kontrolu glykemie, je počáteční doporučená dávka přípravku Vokanamet 50 mg kanagliflozinu dvakrát denně s metforminem v dávce, kterou pacient v současnosti užívá nebo v nejbližší terapeuticky vhodné dávce. U pacientů tolerujících dávku

přípravku Vokanamet 50 mg kanagliflozinu, a u nichž je zapotřebí zpřísněná kontrola glykemie, lze dávku přípravku Vokanamet zvýšit na 150 mg kanagliflozinu dvakrát denně (viz dále bod 4.4).

U pacientů, kteří na Vokanamet přecházejí z kombinace samostatných tablet kanagliflozinu a metforminu

U pacientů, kteří na Vokanamet přecházejí z kombinace samostatných tablet kanagliflozinu a metforminu, je třeba léčbu započít s celkovou denní dávkou kanagliflozinu a metforminu, kterou již užívají, případně u metforminu s nejbližší terapeuticky vhodnou dávkou.

Předtím, než je pacient převeden na Vokanamet, je třeba zvážit titraci dávky kanagliflozinu (přidanou k optimální dávce metforminu).

U pacientů, kteří tolerují Vokanamet obsahující 50 mg kanagliflozinu a u nichž je zapotřebí zpřísněná kontrola glykemie, lze zvážit zvýšení dávky na sílu přípravku Vokanamet obsahujícího 150 mg kanagliflozinu.

Opatrnost je třeba při zvýšení dávky přípravku Vokanamet s obsahem kanagliflozinu 50 mg až 150 mg u pacientů ve věku ≥ 75 let, u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním anebo u jiných pacientů, pro které úvodní diuréza indukovaná kanagliflozinem představuje riziko (viz bod 4.4). U pacientů s prokázanou objemovou deplecí se před zahájením léčby přípravkem Vokanamet doporučuje korekce tohoto stavu (viz bod 4.4).

Používá-li se kanagliflozin jako přídatná léčba s inzulinem nebo inzulinovým sekretagogem (např. sulfonylureou), lze zvážit nižší dávku inzulinu nebo inzulinového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz body 4.5 a 4.8).

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Jelikož je metformin eliminován částečně ledvinami a u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, je třeba s rostoucím věkem pacienta vyšší opatrnosti při užívání přípravku Vokanamet. Jako součást prevence laktátové acidózy vyvolané metforminem je třeba zejména u starších pacientů pravidelně kontrolovat funkci ledvin. Je třeba zvážit riziko objemové deplece, které je s užíváním kanagliflozinu spojené (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² až < 90 ml/min/1,73 m² nebo clearance kreatininu (CrCl) 60 ml/min až < 90 ml/min není třeba úprava dávkování.

Vokanamet obsahuje metformin a proto nesmí být používán u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl < 60 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Vokanamet obsahuje metformin a proto se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). U těchto pacientů nejsou s přípravkem Vokanamet žádné klinické zkušenosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Vokanamet se užívá perorálně dvakrát denně s jídlem, čímž se snižují nežádoucí gastrointestinální účinky vyvolávané metforminem. Tablety se polykají celé.

V případě vynechání dávky je třeba, aby si ji pacient vzal, jakmile si vzpomene, pokud se neblíží čas pro další dávku; v takovém případě pacient dávku vynechá a vezme si ji v další pravidelnou dobu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Diabetická ketoacidóza, diabetické prekoma;
- Středně těžká a těžká porucha funkce ledvin (pacienti s $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nebo $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) (viz body 4.2 a 4.4);
- Akutní stavy, které mohou ovlivnit funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok (viz bod 4.4);
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit hypoxii tkání, například: srdeční nebo respirační selhání, nedávno prodělaný infarkt myokardu, šok;
- Porucha funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus (viz body 4.2 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecně

Přípravek Vokanamet nebyl studován u pacientů s diabetem typu 1, a proto se u nich nedoporučuje.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je vzácná, ale závažná (s vysokou mortalitou, pokud není okamžitě zahájena léčba) metabolická komplikace, ke které může dojít v důsledku akumulace metforminu. Dosud známé případy laktátové acidózy u pacientů léčených metforminem se týkaly v první řadě diabetiků se závažným selháním ledvin. Pro snížení incidence laktátové acidózy je třeba vyhodnocovat i jiné doprovodné rizikové faktory, jakými jsou například nedostatečná kontrola diabetu, ketóza, dlouhodobé hladovění, nadměrné požívání alkoholu, porucha funkce jater a stavy související s hypoxií.

Diagnóza

Riziko laktátové acidózy se musí zvážit v případě nespecifických příznaků, jako jsou svalové křeče s poruchami trávení, bolesti břicha a závažná astenie.

Následovat může acidotická dyspnoe, bolest břicha, hypotermie a koma. Diagnostickými laboratorními ukazateli jsou snížené hladiny pH krve, hladina laktátu v plazmě nad 5 mmol/l a zvýšený poměr aniontů a poměr laktát/pyruvát. Při podezření na metabolickou acidózu je třeba léčbu přípravkem ukončit a pacienta ihned hospitalizovat (viz bod 4.9). Lékaři by měli upozornit pacienty na riziko a příznaky laktátové acidózy.

Funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že se metformin vylučuje ledvinami, a kumulace metforminu může vyvolat laktátovou acidózu, je třeba před zahájením léčby stanovit hodnotu eGFR ledvin a clearance kreatininu a tyto hodnoty pak pravidelně monitorovat:

- alespoň jednou ročně u pacientů s normální funkcí
- alespoň dvakrát až čtyřikrát ročně u pacientů s eGFR (clearance kreatininu) na spodní hranici normálního rozmezí a u starších pacientů

U starších pacientů je snížení funkce ledvin časté a asymptomatické. Zvláštní pozornost je třeba v situacích, které by mohly zhoršit funkci ledvin, například zahájení léčby antihypertenzivy nebo diuretiky a při zahájení léčby nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Aplikace jodových kontrastních látek

Intravenózní aplikace jodových kontrastních látek při rentgenologických vyšetřeních může vést k selhání ledvin. To může vyvolat kumulaci metforminu, která může zvýšit riziko laktátové acidózy. Podávání přípravku Vokanamet je třeba před vyšetřením nebo v jeho průběhu přerušit a obnovit až za 48 hodin po vyšetření, a to pouze po ověření normální funkce ledvin (viz bod 4.5).

Chirurgický výkon

Vokanamet obsahuje metformin, proto je třeba léčbu 48 hodin před elektivní operací s celkovou, spinální nebo peridurální anestézií přerušit. Léčbu je možné opět zahájit nejdříve 48 hodin po výkonu nebo po opětovném zahájení perorální výživy, a to pouze po ověření normální funkce ledvin.

Užívání u pacientů s rizikem nežádoucích účinků spojených s objemovou deplecí

Vzhledem k mechanismu účinku kanagliflozin indukuje osmotickou diurézu zvýšením exkrece glukózy močí (UGE = urinary glucose excretion), což může snižovat intravaskulární objem a snižovat krevní tlak (viz bod 5.1). V placebem kontrolovaných klinických studiích s kanagliflozinem byly nežádoucí účinky spojené s objemovou deplecí (např. posturální závrať, ortostatická hypotenze nebo hypotenze) pozorovány častěji u dávky 300 mg a vyskytovaly se častěji v prvních třech měsících léčby (viz bod 4.8).

Opatrnost se vyžaduje u pacientů, u kterých by mohl pokles krevního tlaku vyvolaný kanagliflozinem představovat riziko, např. u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním, pacientů s hypotenzí v anamnéze léčených anihypertenzivou, pacientů užívajících diuretika nebo u starších pacientů (≥ 65 věku) (viz body 4.2 a 4.8).

Během prvních 6 týdnů léčby kanagliflozinem byla většinou pozorována malá průměrná snížení eGFR, z důvodu objemové deplece. U pacientů citlivých k většímu snížení intravaskulárního objemu, jak je popsáno výše, byla někdy pozorována vyšší snížení eGFR ($> 30\%$), která se postupně zlepšila a zřídka vedla k přerušení léčby kanagliflozinem (viz bod 4.8).

Pacienty je nutno poučit, aby hlásili příznaky deplece objemu. Kanagliflozin není doporučen u pacientů užívajících kličková diuretika (viz bod 4.5) nebo s deplecí objemu např. kvůli akutnímu onemocnění (jako je například gastrointestinální onemocnění).

U pacientů léčených kanagliflozinem se v případě situací, které mohou vést k objemové depleci (jako např. onemocnění gastrointestinálního traktu), doporučuje pečlivé monitorování stavu objemu (např. fyzikální vyšetření, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně testů funkce ledvin) a sérových elektrolytů. U pacientů, u kterých vznikne objemová deplece, lze uvážit dočasné přerušení léčby kanagliflozinem, dokud se deplece neupraví. Dojde-li k přerušení podávání, je nutno zvážit častější monitorování glukózy.

Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně kanagliflozinu, byly v klinických studiích a během postmarketingového sledování hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), a to včetně život ohrožujících stavů. V řadě těchto hlášení byly projevy atypické, doprovázené pouze mírně zvýšenou glykemií pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda se DKA objeví s větší pravděpodobností u vyšších dávek kanagliflozinu.

Riziko diabetické ketoacidózy musí být zváženo v případě nespecifických příznaků, jako je nauzea, zvracení, nechutenství, bolesti břicha, nadměrná žízeň, ztížené dýchání, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost. V případě, že se takové příznaky objeví, je nutné pacienty okamžitě vyšetřit na ketoacidózu bez ohledu na hladiny glukózy v krvi.

U pacientů s podezřením na DKA nebo potvrzenou DKA je nutné léčbu inhibitory SGLT2 okamžitě ukončit.

Léčba inhibitory SGLT2 má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkého chirurgického výkonu nebo závažného akutního zdravotního stavu. V obou případech lze po stabilizaci stavu pacienta léčbu inhibitory SGLT2 znovu zahájit.

Před zahájením léčby kanagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze.

Mezi pacienty se zvýšeným rizikem DKA patří pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk (např. pacienti s diabetem 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu nebo pacienti s latentním autoimunním diabetem u dospělých (LADA) nebo pacienti s pankreatitidou v anamnéze), pacienti se zdravotními stavy, které vedou k omezenému příjmu potravy nebo těžké dehydrataci, pacienti se sníženými dávkami inzulínu a pacienti, kteří vyžadují vyšší dávky inzulínu z důvodu akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo nadměrné konzumace alkoholu. U těchto pacientů je třeba podávat inhibitory SGLT2 s opatrností.

Pokud nebyl zjištěn a odstraněn jiný zjevný precipitační faktor DKA, obnovení léčby inhibitory SGLT2 se u pacientů, u kterých se během předchozí léčby inhibitory SGLT2 objevila DKA, nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u pacientů s diabetem 1. typu nebyla dosud stanovena a kanagliflozin se nesmí používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že DKA se u pacientů s diabetem 1. typu léčených inhibitory SGLT2 vyskytuje s frekvencí „časté“.

Zvýšení hematokritu

Během léčby kanagliflozinem bylo pozorováno zvýšení hematokritu (viz bod 4.8), a proto je nutná opatrnost u pacientů s již zvýšeným hematokritem.

Starší pacienti (≥ 65 věku)

U starších pacientů může existovat vyšší riziko deplece objemu, mohou být častěji léčeni diuretiky a mít poruchu funkce ledvin. U pacientů ve věku ≥ 75 let byl hlášen častější výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (např. posturální závratě, ortostatické hypotenze, hypotenze). Dále byla u těchto pacientů hlášena větší snížení eGFR (viz body 4.2 a 4.8).

Genitální mykotické infekce

V souladu s mechanismem inhibice kotransportéru sodíku a glukózy 2 (SGLT2) se zvýšenou exkrecí glukózy močí byly v klinických studiích hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida a balanopostitida (viz bod 4.8). Vyšší pravděpodobnost rozvoje infekce byla u pacientů mužského i ženského pohlaví s anamnézou genitálních mykotických infekcí. Balanitida a balanopostitida se vyskytly primárně u neobřezaných mužských pacientů. Vzácně byla hlášena fimóza a někdy byla provedena obřízka. Většina genitálních mykotických infekcí byla léčena topickými antimykotiky buď předepsanými lékařem, nebo v rámci samoléčby, zatímco léčba přípravkem Vokanamet pokračovala.

Selhání srdce

Zkušenosti se III. třídou NYHA (New York Heart Association) jsou omezené a v klinických hodnoceních s kanagliflozinem nejsou žádné zkušenosti se IV. třídou NYHA.

Laboratorní hodnocení moči

Vzhledem k mechanismu účinku budou mít pacienti užívající kanagliflozin pozitivní test na přítomnost glukózy v moči.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické studie lékových interakcí nebyly u přípravku Vokanamet provedeny, byly však provedeny s jednotlivými léčivými látkami, tj. s kanagliflozinem a metforminem. Současné podávání kanagliflozinu (300 mg jednou denně) a metforminu (2000 mg jednou denně) nemělo na farmakokinetiku kanagliflozinu ani metforminu žádný klinicky významný vliv.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodynamické interakce

Diuretika

Kanagliflozin může zvýšit účinek diuretik a může zvýšit riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Kanagliflozin se nedoporučuje u pacientů, kteří užívají kličková diuretika.

Inzulin a inzulinová sekretagoga

Inzulin a inzulinová sekretagoga, např. deriváty sulfonylurey mohou způsobit hypoglykemii. Ke snížení rizika hypoglykemie může být vhodná nižší dávka inzulínu nebo inzulinového sekretagoga, pokud jsou používány v kombinaci s kanagliflozinem (viz body 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na kanagliflozin

Metabolismus kanagliflozinu probíhá primárně gukoronidovou konjugací zprostředkovanou UDP glukuronosyltranseferázou 1A9 (UGT1A9) a 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin je transportovaný P-glykoproteinem (P-gp) a BCRP (breast cancer resistance protein).

Induktory UGT enzymů [jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rifampicin, barbituráty, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz] mohou vést ke snížení expozice kanagliflozinu.

Po současném podání kanagliflozinu s rifampicinem (induktorem různých aktivních transportérů a enzymů metabolizujících léčiva), byla pozorována 51% snížení systémové expozice kanagliflozinu (plocha pod křivkou, AUC) a 28% snížení vrcholových koncentrací (C_{max}). Tato snížení expozice kanagliflozinu mohou snižovat účinnost.

Je-li nutno spolu s kanagliflozinem podávat induktory těchto UGT enzymů a transportních bílkovin, je pro zhodnocení odpovědi na kanagliflozin vhodné monitorování kontroly glykemie. V případě, že se induktor těchto UGT enzymů musí podávat spolu s kanagliflozinem, je možno zvážit zvýšení dávky na 150 mg dvakrát denně, pokud pacienti v současnosti tolerují dávku 50 mg dvakrát denně a vyžadují dodatečnou kontrolu glykemie. (viz bod 4.2 a 4.4).

Cholestyramin může potenciálně snižovat expozici kanagliflozinu. Dávka kanagliflozinu se má užívat minimálně 1 hodinu před anebo 4 - 6 hodin po podání sekvestrantu žlučových kyselin k minimalizaci možné interference s jejich absorpcí.

Ve studiích interakcí nebyla farmakokinetika kanagliflozinu ovlivněna metforminem, hydrochlorothiazidem, perorální antikoncepcí (ethinylestradiol a levonorgestrel), cyklosporinem a/nebo probenecidem.

Vliv kanagliflozinu na jiné léčivé přípravky

Digoxin

Kombinace kanagliflozinu 300 mg jednou denně po dobu 7 dní s jednotlivou dávkou digoxinu 0,5 mg následovanou 0,25 mg denně po 6 dní vedla k 20% vzestupu AUC a 36% vzestupu C_{max} digoxinu, pravděpodobně vzhledem k inhibici P-gp. Bylo pozorováno, že kanagliflozin inhiboval P-gp *in vitro*. Pacienty užívající digoxin nebo jiné srdeční glykosidy (např. digitoxin) je nutno příslušně monitorovat.

Dabigatran

Účinek souběžného podávání kanagliflozinu (slabý inhibitor P-gp) na dabigatran etexilát (substrát P-gp) nebyl zkoumán. Vzhledem k tomu, že v přítomnosti kanagliflozinu mohou být zvýšené koncentrace dabigatranu, je potřebné monitorování (pátrání po známkách krvácení nebo anemie), pokud je dabigatran užíván souběžně s kanagliflozinem.

Simvastatin

Kombinace kanagliflozinu 300 mg jednou denně po dobu 6 dní s jednotlivou dávkou simvastatinu (substrátu CYP3A4) 40 mg vedla k 12% vzestupu AUC a 9% vzestupu C_{max} simvastatinu a 18% vzestupu AUC a 26% vzestupu C_{max} kyseliny simvastatinové. Zvýšení expozic simvastatinu a kyseliny simvastatinové nejsou považována za klinicky relevantní.

Inhibici BCRP kanagliflozinu nelze vyloučit na úrovni střeva a může proto dojít ke zvýšení expozice léčivých přípravků transportovaných pomocí BCRP, např. některé statiny jako rosuvastatin a některé léčivé přípravky k léčbě nádorových onemocnění.

Ve studiích interakcí u zdravých dobrovolníků neměl kanagliflozin v rovnovážném stavu klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, perorální antikoncepce (ethinylestradiolu a levonorgestrelu), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorothiazidu nebo warfarinu.

Test na lékovou/laboratorní interferenci

1,5-AG test

Zvýšené vylučování glukózy močí kanagliflozinem může falešně snížit hladiny 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) a učinit měření 1,5-AG nevěrohodným při hodnocení kontroly glykemie. Proto by test 1,5-AG nemel být použit pro hodnocení glykemie u pacientů léčených přípravkem Vokanamet. Pro další informace může být vhodné kontaktovat zvoleného výrobce testu na 1,5-AG.

METFORMIN

Kombinace, které se nedoporučují

Alkohol

Protože přípravek Vokanamet obsahuje metformin, zvyšuje se riziko laktátové acidózy s akutní intoxikací alkoholem (zejména v případě hladovění, podvýživy nebo poruchy funkce jater) (viz bod 4.4). Je třeba se vyvarovat konzumaci alkoholu a léčivých přípravků, které obsahují alkohol.

Jodové kontrastní látky

Intravenózní podání jodových kontrastních látek při rentgenologických vyšetřeních může vyvolat selhání ledvin, vedoucí k akumulaci metforminu a riziku laktátové acidózy. Proto je třeba podávání přípravku Vokanamet před vyšetřením nebo v jeho průběhu přerušit a obnovit až za 48 hodin po vyšetření, a to pouze po ověření normální funkce ledvin (viz bod 4.4).

Kationtové léčivé přípravky

Kationtové léčivé přípravky, které jsou eliminovány renální tubulární sekrecí (například cimetidin), mohou s metforminem kompetitivně interagovat o společné renální tubulární transportní systémy. Studie se sedmi normálními zdravými dobrovolníky ukázala, že cimetidin podávaný v dávkách 400 mg dvakrát denně zvyšuje AUC metforminu o 50 % a C_{max} o 81 %. Proto je třeba při současném podávání kationtových léčivých přípravků eliminovaných renální tubulární sekrecí zvážit pečlivé sledování hodnot glykemie, úpravu dávky v rámci doporučeného dávkování a změny v léčbě diabetu (viz body 4.4 a 5.1).

Kombinace vyžadující zvláštní opatření při užívání

Glukokortikoidy (podávané systémově i lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemickou aktivitu. Pacienta je třeba informovat a je třeba častěji sledovat hladinu glukózy v krvi, zejména na počátku léčby těmito přípravky. V případě nutnosti je třeba dávku léčivého přípravku

snižujícího hladinu glukózy upravit v průběhu současné léčby dalšími léčivými přípravky a po jejím ukončení.

Diuretika (zejména kličková), která mohou snižovat funkci ledvin, zvyšují riziko laktátové acidózy vyvolané metforminem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje týkající se použití kanagliflozinu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Omezená data o užívání metforminu v těhotenství nevykazují zvýšené riziko vrozených vad. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky metforminu na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo na postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Vokanamet nemá být užíván během těhotenství. Při zjištění těhotenství má být léčba přípravkem Vokanamet přerušena.

Kojení

Nebyly provedeny žádné studie na kojících samicích s kombinací léčivých látek přípravku Vokanamet. Není známo, zda se kanagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování kanagliflozinu/metabolitů do mléka, jakož i farmakologicky zprostředkované účinky u kojených mláďat a mladých potkanů vystavených kanagliflozinu (viz bod 5.3). Metformin je vylučován do mateřského mléka v malých množstvích. Proto nelze riziko pro novorozence/kojence vyloučit. Vokanamet se nemá používat při kojení.

Fertilita

Vliv přípravku Vokanamet na fertilitu u člověka nebyl studován. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vokanamet nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je však nutno upozornit na riziko hypoglykemie, zejména pokud je Vokanamet užíván jako přídatná léčba v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, a na zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu, jako je posturální závrať (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

KANAGLIFLOZIN

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost kanagliflozinu byla hodnocena u 10 285 pacientů s diabetem typu 2, z nichž 5 151 bylo léčeno kanagliflozinem v kombinaci s metforminem. Dále byla provedena 18týdenní dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze 2 s dávkováním (kanagliflozin 50 mg nebo 150 mg jako přídatná léčba k metforminu 500 mg) dvakrát denně u 279 pacientů, z nichž 186 pacientů bylo léčeno kanagliflozinem jako přídatnou léčbou k metforminu.

Primární hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti bylo provedeno pomocí souhrnné analýzy (n = 2 313) čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných klinických studií (monoterapie a přídatná léčba k metforminu, metforminu a sulfonyluree a metforminu a pioglitazonu). Nejčastěji hlášenými

nežádoucími účinky během léčby byly hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo sulfonyleureou, vulvovaginální kandidóza, infekce močových cest a polyurie nebo polakisurie (tj. časté močení). Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby u $\geq 0,5$ % ze všech pacientů léčených kanagliflozinem v těchto studiích byly vulvovaginální kandidóza (0,7 % pacientek) a balanitida nebo balanopostitida (0,5 % pacientů). K posouzení hlášených nežádoucích účinků a pro identifikaci nežádoucích účinků byly provedeny další analýzy bezpečnosti (zahrnující dlouhodobé údaje) z celého programu s kanagliflozinem (placebem a aktivní látkou kontrolované studie) (viz tabulka 1) (viz body 4.2 a 4.4).

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 vycházejí ze souhrnné analýzy čtyř výše uvedených 26týdenních placebem kontrolovaných studií (n = 2 313). Nežádoucí účinky hlášené z celosvětového postmarketingového používání jsou taktéž uvedeny v této tabulce. Nežádoucí účinky jsou v tabulce seřazeny podle četnosti a třídy orgánových systémů. Kategorie četnosti jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků (MedDRA) z placebem kontrolovaných studií^a a z postmarketingových zkušeností

<i>Třída orgánových systémů</i>	Nežádoucí účinek
<i>Frekvence</i>	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Velmi časté	Hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo sulfonyleureou
Méně časté	Dehydratace*
Vzácné	Diabetická ketoacidóza**
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Méně časté	Posturální závraty*, synkopa*
<i>Cévní poruchy</i>	
Méně časté	Hypotenze*, ortostatická hypotenze*
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	Zácpa, žízeň ^b , nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Méně časté	Vyrážka ^c , kopřivka
Není známo	Angiodedém ^d
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
Méně časté	Zlomeniny kostí ^e
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Časté	Polyurie nebo polakisurie ^f , infekce močových cest (pyelonefritida a uroseps byly nahlášeny během postmarketingového sledování)
Méně časté	Renální selhání (zejména v souvislosti s deplecí objemu)
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
Velmi časté	Vulvovaginální kandidóza***, ^g
Časté	Balanitida nebo balanopostitida***, ^h
<i>Vyšetření</i>	
Časté	Dyslipidemie ⁱ , zvýšení hematokritu*** ^j

Méně časté	Zvýšené hladiny kreatininu v krvi ^{**,*^k} , zvýšené hladiny urey v krvi ^{**^l} , zvýšené hladiny draslíku v krvi ^{**^m} , zvýšení hladiny fosfátů v krvi ⁿ
------------	---

* Spojené s deplecí objemu; viz bod 4.4.

** Viz bod 4.4.

- a Profil údajů o bezpečnosti z jednotlivých pivotních studií (včetně studií u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, starších pacientů [≥ 55 let věku až ≤ 80 let věku]; pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem) byl většinou konzistentní s nežádoucími účinky uvedenými v této tabulce.
- b Žízeň zahrnuje pojmy žízeň, sucho v ústech a polydipsie.
- c Vyrážka zahrnuje pojmy erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, pustulózní vyrážka a vezikulární vyrážka.
- d Z postmarketingových zkušeností s kanagliflozinem.
- e Zlomeniny kostí byly hlášeny u 0,7% a 0,6% u kanagliflozinu 100 mg a 300 mg, ve srovnání s 0,3% u placeba. Více informací viz odstavec níže o zlomeninách kostí.
- f Polyurie nebo polakisurie zahrnují pojmy polyurie, polakisurie, nucení na močení, nykturie a zvýšení objemu moči.
- g Vulvovaginální kandidóza zahrnuje pojmy vulvovaginální kandidóza, vulvovaginální mykotická infekce, vulvovaginitida, vaginální infekce, vulvitida a genitální mykotická infekce.
- h Balanitida nebo balanopostitida zahrnují pojmy balanitida, balanopostitida, kandidózní balanitida a genitální mykotická infekce.
- i Průměrné procentuální zvýšení proti počáteční hodnotě bylo pro kanagliflozin 100 mg a 300 mg v porovnání s placebem následující: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % versus 0,9 %; HDL cholesterol 9,4 % a 10,3 % versus 4,0 %; LDL cholesterol 5,7 % a 9,3 % versus 1,3 %; non HDL cholesterol 2,2 % a 4,4 % versus 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % versus 7,6 %.
- j Průměrné změny proti počáteční hodnotě hematokritu byly 2,4 % a 2,5 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,0 % pro placebo.
- k Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě kreatininu byly 2,8 % a 4,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.
- l Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě dusíku močoviny v krvi byly 17,1 % a 18,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 2,7 % pro placebo.
- m Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě draslíku v krvi byly 0,5 % a 1,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,6 % pro placebo.
- n Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě fosfátů v krvi byly 3,6 % a 5,1% pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s deplecí objemu

V souhrnné analýze čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných studií byla incidence všech nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze, dehydratace a synkopa) 1,2 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 1,3 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně a 1,1 % u placeba. Četnost při léčbě kanagliflozinem ve dvou aktivně kontrolovaných studiích byla podobná komparátoru.

V cílené kardiovaskulární studii, která většinou zahrnovala starší pacienty s vyšší četností komplikací souvisejících s diabetem, byla incidence nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu 2,8 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 4,6 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně a 1,9 % u placeba.

K posouzení rizikových faktorů těchto nežádoucích účinků byla provedena větší souhrnná analýza ($n = 9\,439$) u pacientů z osmi kontrolovaných studií fáze 3, které zahrnovaly obě dávky kanagliflozinu. Podle této souhrnné analýzy měli vyšší četnost těchto nežádoucích účinků pacienti na kličkových diureticích, pacienti s eGFR $30\text{ ml/min/1,73 m}^2$ až $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ a pacienti ve věku ≥ 75 let. U pacientů na kličkových diureticích byla četnost 3,2 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,8 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně oproti kontrolní skupině, kde byla 4,7 %. U pacientů s eGFR $30\text{ ml/min/1,73 m}^2$ až $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ nebo CrCl 30 až $< 60\text{ mL/min}$ byla četnost 4,8 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,1 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně oproti kontrolní skupině, kde byla 2,6 %. U pacientů ve věku ≥ 75 let byla četnost 4,9 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,7 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně oproti kontrolní skupině, kde byla 2,6 % (viz body 4.2 a 4.4).

V cílené kardiovaskulární studii a větší souhrnné analýze nebyl výskyt ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu a závažných nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu u kanagliflozinu zvýšený.

Hypoglykemie u přídatné léčby s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy

Frekvence hypoglykemie byla při použití v monoterapii nebo jako přídatné léčby k metforminu nízká (< 4 %) v léčebných skupinách včetně placeba. Při kombinaci s inzulinem byla hypoglykemie pozorována u 49,3 %, 48,2 % a 36,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem a závažná hypoglykemie se vyskytla u 1,8 %, 2,7 % a 2,5 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem. Při kombinaci se sulfonylureou byla hypoglykemie pozorována u 4,1 %, 12,5 % a 5,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem (viz body 4.2 a 4.5).

Genitální mykotické infekce

Vulvovaginální kandidóza (včetně vulvovaginitidy a vulvovaginální mykotické infekce) byla hlášena u 10,4 % patientek léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně a u 11,4 % patientek léčených kanagliflozinem 300 mg jednou denně ve srovnání s 3,2 % u patientek dostávajících placebo. Většina hlášení vulvovaginální kandidózy se vyskytla během prvních čtyř měsíců léčby kanagliflozinem. Mezi pacientkami užívajícími kanagliflozin se u 2,3 % vyskytla více než jedna infekce. Celkem 0,7 % všech patientek ukončilo léčbu kanagliflozinem kvůli vulvovaginální kandidóze (viz bod 4.4).

Kandidová balanitida nebo balanopostitida byly hlášeny u 4,2 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, u 3,7 % pacientů léčených kanagliflozinem 300 mg jednou denně ve srovnání s 0,6 % u pacientů dostávajících placebo. Mezi pacienty užívajícími kanagliflozin se u 0,9 % vyskytla více než jedna infekce. Celkem 0,5 % všech pacientů ukončilo léčbu kanagliflozinem kvůli balanitidě nebo balanopostitidě. Vzácně byla hlášena fimóza; někdy byla provedena obřízka (viz bod 4.4).

Infekce močových cest

Infekce močových cest byly častěji hlášeny u kanagliflozinu 100 mg a 300 mg (5,9 % versus 4,3 %) ve srovnání s 4,0 % u placeba. Většina infekcí byla lehká až středně závažná bez jakéhokoli zvýšení výskytu závažných nežádoucích účinků. Pacienti odpovídali na standardní léčbu a pokračovali v léčbě kanagliflozinem.

Zlomeniny kostí

V kardiovaskulární studii s 4 327 pacienty se známým nebo zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění byla incidence kostních zlomenin 1,6; 1,6 a 1,1 na 100 pacientoroků při expozici kanagliflozinem 100 g, kanagliflozinu 300 mg, respektive placebem, s nepříznivou bilancí fraktur, které se vyskytly do 26 týdnů od počátku léčby. V jiné studii s diabetes mellitus typu II s kanagliflozinem, která zahrnovala univerzální populaci s diabetem v přibližném počtu 5 800 pacientů, nebyl zjištěn rozdíl v riziku fraktur spojených s kontrolami. Po 104 týdnech léčby, kanagliflozin neměl nežádoucí vliv na minerální hustotu kostí.

Zvláštní populace

Starší osoby (ve věku ≥ 65)

Ve sloučené analýze osmi placebem kontrolovaných a aktivní látkou kontrolovaných klinických studií byl bezpečnostní profil u starších pacientů celkově podobný profilu u mladších pacientů. Pacienti ve věku ≥ 75 let měli vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (jako posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze) s incidencí 4,9 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,7 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně, resp. 2,6 % v kontrolní skupině. Snížení eGFR (-3,6 % a -5,2 %) byla hlášena u kanagliflozinu 100 mg, resp. 300 mg ve srovnání s placebovou kontrolní skupinou (-3,0 %) (viz body 4.2 a 4.4).

Metformin

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky dle členění do tříd orgánových systémů a četností, které byly hlášeny u pacientů, kterým byl podáván metformin v monoterapii, a které se nevyskytovaly u pacientů, kteří dostávali kanagliflozin. Údaje o četnosti výskytu vycházejí z informací dostupných v souhrnu údajů o přípravku pro metformin.

Tabulka 2: Četnosti nežádoucích účinků metforminu zjištěné z klinické studie a z údajů získaných po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi vzácné	Laktátová acidóza, deficit vitamínu B ₁₂ ^a
Poruchy nervového systému	
Časté	Poruchy chuti
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Gastrointestinální příznaky ^b
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi vzácné	Erytém, pruritus, urtikarie
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné	Abnormální testy jaterních funkcí, hepatitida

^a Dlouhodobá léčba metforminem je spojena s poklesem absorpce vitamínu B₁₂, což ve velmi vzácných případech může vést ke klinicky významnému deficitu tohoto vitamínu (a například k megaloblastické anemii).

^b Gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a nechutenství, se projevují nejčastěji v počáteční fázi léčby a většinou odezní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Kanagliflozin

Jednotlivé dávky kanagliflozinu až do 1 600 mg u zdravých dobrovolníků a kanagliflozin 300 mg dvakrát denně po 12 týdnů u pacientů s diabetem typu 2 byly většinou dobře snášeny.

Metformin

Hypoglykemie nebyla pozorována v dávkách metformin hydrochloridu do 85 g, nicméně se za těchto podmínek vyskytla laktátová acidóza. Výrazné předávkování metforminem nebo průvodní rizikové faktory mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je naléhavý zdravotní stav, který vyžaduje hospitalizaci pacienta. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

Léčba

V případě předávkování přípravkem Vokanamet je vhodné aplikovat obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit neabsorbovaný přípravek z gastrointestinálního traktu, zahájit klinické sledování a klinická opatření jak vyžaduje pacientův klinický stav. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza. Kanagliflozin byl nepatrně odstraněn během 4hodinové hemodialýzy. Neočekává se, že by byl kanagliflozin dialyzovatelný pomocí peritoneální dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky používané k léčbě diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD16

Mechanismus účinku

Přípravek Vokanamet obsahuje dvě perorální léčivé látky snižující hladinu glukózy, které působí různými a komplementárními mechanismy účinku ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem typu 2: kanagliflozin, inhibitor přenašeče SGLT2, a metformin-hydrochlorid, který spadá do skupiny biguanidů.

KANAGLIFLOZIN

Přenašeč SGLT2 exprimovaný v proximálních ledvinových tubulech je odpovědný za většinu reabsorpce filtrované glukózy z nitra tubulů. U pacientů s diabetem se ukázala zvýšená renální reabsorpce glukózy, což může přispívat k trvale zvýšeným koncentracím glukózy v krvi. Kanagliflozin je perorálně účinný inhibitor SGLT2. Inhibicí SGLT2 snižuje kanagliflozin reabsorpci filtrované glukózy a snižuje renální práh pro glukózu (RT_G) a tím u pacientů s diabetem typu 2 zvyšuje mechanismem nezávislým na inzulinu UGE a snižuje zvýšené koncentrace glukózy v plazmě. Zvýšení UGE způsobené inhibicí SGLT2 vede také k osmotické diuréze s diuretickým účinkem vedoucím ke snížení systolického tlaku krve; výsledkem zvýšení UGE je úbytek kalorií a tím snížení tělesné hmotnosti, což bylo prokázáno ve studiích u pacientů s diabetem typu 2.

Účinek kanagliflozinu zvyšovat UGE přímým snížením hladiny glukózy v plazmě je nezávislý na inzulinu. V klinických studiích s kanagliflozinem bylo pozorováno zlepšení posouzení homeostatického modelu pro funkci beta-buněk (HOMA beta-cell) a zlepšení sekrece inzulinu beta-buňkami po zátěži smíšenou potravou.

Ve studiích fáze 3 vedlo podání kanagliflozinu 300 mg jednou denně před jídlem k většímu snížení postprandiální glukózy, než bylo pozorováno u dávky 100 mg jednou denně. Tento účinek 300 mg dávky kanagliflozinu může být částečně způsoben lokální inhibicí střevního SGLT1 (důležitý transportér glukózy ve střevě) spojenou s přechodně vyšší koncentrací kanagliflozinu uvnitř střeva před absorpcí léčivého přípravku (kanagliflozin je slabě účinným inhibitorem přenašeče SGLT1). Studie neprokázaly malabsorpci glukózy způsobenou kanagliflozinem.

METFORMIN

Metformin je biguanid s antihyperglykemickým účinkem, který snižuje bazální i postprandiální hladinu glukózy v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulinu, a proto nezpůsobuje hypoglykemii.

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- ve svalech zvýšením citlivosti na inzulin, zlepšením periferní absorpce a využití glukózy,
- prodlevou absorpce glukózy ve střevech.

Působením na glykogensyntázu stimuluje metformin intracelulární syntézu glykogenu. Zvyšuje transportní kapacitu membránových přenašečů glukózy GLUT-1 a GLUT-4.

Metformin u člověka příznivě ovlivňuje metabolismus tuků, nezávisle na jeho vlivu na glykemii. Kontrolované střednědobé nebo dlouhodobé klinické studie při používání terapeutických dávek ukázaly, že metformin snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDLC i triglyceridů.

Farmakodynamické účinky kanagliflozinu

Po jednotlivé dávce i opakovaných perorálních dávkách kanagliflozinu pacientům s diabetem typu 2 byla pozorována na dávce závislá snížení RT_G a zvýšení UGE. Od výchozí hodnoty RT_G přibližně 13 mmol/l byla u dávky 300 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 pozorována ve studiích fáze 1 maximální suprese průměrné 24hodinového RT_G na přibližně 4 mmol/l až 5 mmol/l, což ukazuje na nízké riziko u hypoglykemie navozené léčbou. U pacientů s diabetem typu 2, kterým bylo ve studiích fáze 1 podáváno 100 nebo 300 mg kanagliflozinu jednou denně v rozsahu 77 g/den až 119 g/den vedlo snížení RT_G ke zvýšení UGE; pozorované UGE odpovídá úbytku 308 kcal/den až 476 kcal/den. Snížení RT_G a zvýšení UGE byla u pacientů s diabetem typu 2 trvalá během 26týdenního období podávání. Byla pozorována střední zvýšení (většinou < 400 ml až 500 ml) denního objemu moči, která se udržela během sedmi dní podávání. Vylučování kyseliny močové močí bylo při podávání kanagliflozinu přechodně zvýšeno (zvýšení o 19 % ve srovnání s počátečním stavem 1. den a pokles na 6 % ve 2. dni a na 1 % ve 13. dni). To bylo provázeno trvalým snížením koncentrací kyseliny močové v séru o přibližně 20 %.

Klinická účinnost a bezpečnost

Souběžné podávání kanagliflozinu a metforminu bylo studováno u pacientů s diabetem typu 2, u kterých nedošlo k dostatečné kontrole glykemie podávání metforminu samotného nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy.

S přípravkem Vokanamet nebyly provedeny žádné klinické studie účinnosti, avšak na zdravých dobrovolnících byla prokázána bioekvivalence mezi přípravkem Vokanamet a kanagliflozinem a metforminem podávanými souběžně v samostatných tabletách.

KANAGLIFLOZIN

V devíti dvojitě zaslepených kontrolovaných klinických studiích účinnosti a bezpečnosti provedených k posouzení klinické účinnosti a bezpečnosti bylo hodnoceno celkem 10,285 pacientů s diabetem typu 2, z nichž 5 151 bylo léčeno kanagliflozinem v kombinaci s metforminem. Rozdělení podle rasy bylo 72 % bělochů, 16 % asiátů, 4 % černochů a 8 % ostatní skupiny. 16 % pacientů byli hispánci. Přibližně 58 % pacientů byli muži. Průměrný věk pacientů byl 59,6 let (rozpětí 21 let až 96 let); 3 082 pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 510 pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. 58 % pacientů mělo body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebem kontrolované studie

Kanagliflozin byl hodnocen jako monoterapie, ve dvojkombinaci s metforminem, ve dvojkombinaci se sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a pioglitazonem a jako přídatná léčba s inzulinem (tabulka 3). Celkově poskytl kanagliflozin klinicky a statisticky významné ($p < 0,001$) výsledky ve srovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), v procentu pacientů, kteří dosáhli $HbA_{1c} < 7$ %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve 2hodinové postprandiální glukóze (PPG). Dále byla ve srovnání s placebem pozorována snížení tělesné hmotnosti a systolického tlaku krve.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií^a

Dvojkombinace s metforminem (26 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	7,94	7,95	7,96
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,79	-0,94	-0,17
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	88,7	85,4	86,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trojkombinace s metforminem a sulfonyleureou (26 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin a sulfonyleurea		Placebo + metformin a sulfonyleurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,13	8,13	8,12
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90;-0,52)	-0,92 ^b (-1,11;-0,73)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	93,5	93,5	90,8
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1;-0,7)	-2,0 ^b (-2,7;-1,3)	N/A ^c
Doplňková léčba s inzulinem^d (18 týdnů)			
	Kanagliflozin + inzulin		Placebo + inzulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,33	8,27	8,20
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	96,9	96,7	97,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

^b p < 0,001 ve srovnání s placebem.

^c Neaplikovatelné.

^d Kanagliflozin jako přídatná léčba k inzulinu (s dalším antidiabetikem nebo bez něj).

Navíc ke studiím popsaným výše byly výsledky glykemické účinnosti v 18týdenní substudii s dvojkombinací se sulfonyleureou a v 26týdenní studii s trojkombinací s metforminem a pioglitazonem v podstatě srovnatelné s výsledky dosaženými v dalších studiích.

Jednoúčelová studie prokázala, že souběžné podávání kanagliflozinu 50 mg a 150 mg dávkovaného dvakrát denně v dvojkombinaci s metforminem vede ke klinicky i statisticky významným výsledkům v porovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně HbA_{1c}, v procentu pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7 %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve snížení tělesné hmotnosti, jak je ukázáno v tabulce 4.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií s kanagliflozinem podávaným dvakrát denně^a

	Kanagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg dvakrát denně (N=93)	150 mg dvakrát denně (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	7,63	7,53	7,66
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,45	-0,61	-0,01
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	90,59	90,44	90,37
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,8	-3,2	-0,6
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii.

^b p < 0,001 ve srovnání s placebem.

^c Neaplikovatelné.

^d p=0.013 ve srovnání s placebem.

Aktivní látkou kontrolované studie

Kanagliflozin byl srovnáván s glimepiridem jakou součástí dvojkombinace s metforminem a porovnáván se sitagliptinem jakou součástí trojkombinace s metforminem a sulfonyleureou (tabulka 5). Kanagliflozin 100 mg ve dvojkombinaci s metforminem poskytl podobné snížení HbA_{1c} od počátečních hodnot a 300 mg poskytlo vyšší snížení (p < 0,05) HbA_{1c} ve srovnání s glimepiridem, takže byla prokázána noninferiorita. U menšího podílu pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně (5,6 %) a kanagliflozinem 300 mg jednou denně (4,9 %) se během 52 týdnů léčby vyskytla alespoň jedna epizoda/příhoda hypoglykemie ve srovnání se skupinou léčenou glimepiridem (34,2 %). Ve studii srovnávající kanagliflozin 300 mg se sitagliptinem 100 mg v trojkombinaci s metforminem a sulfonyleureou se u kanagliflozinu prokázala noninferiorita (p < 0,05) a vyšší (p < 0,05) snížení HbA_{1c} ve srovnání se sitagliptinem. Výskyt epizod/příhod hypoglykemie u kanagliflozinu 300 mg jednou denně byl 40,7 % a u sitagliptinu 100 mg 43,2 %. Byla pozorována významná zlepšení tělesné hmotnosti a snížení systolického tlaku krve ve srovnání jak s glimepiridem tak i sitagliptinem.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti z aktivní látkou kontrolovaných klinických studií^a
Srovnání s glimepiridem v dvojkombinaci s metforminem (52 týdnů)

Srovnání s glimepiridem v dvojkombinaci s metforminem (52 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrovaný) + metformin (N = 482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA _{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	7,78	7,79	7,83
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-0.01 ^b (-0,11; 0,09)	-0.12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA _{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Tělesná hmotnosti			
Počáteční (průměr) v kg	86,8	86,6	86,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-5.2 ^b (-5,7; -4,7)	-5.7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c

Srovnání se sitagliptinem v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou (52 týdnů)		
	Kanagliflozin 300 mg + metformin a sulfonylurea (N = 377)	Sitagliptin 100 mg + metformin a sulfonylurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Počáteční (průměr)	8,12	8,13
Změna od počátku (upravený průměr)	-1,03	-0,66
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	47,6	35,3
Tělesná hmotnost		
Počáteční (průměr) v kg	87,6	89,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,5	0,3
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

^b $p < 0,05$.

^c Neaplikovatelné.

^d $p < 0,001$.

Zvláštní populace

Ve dvou studiích u zvláštních populací (starší pacienti a pacienti s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění) byl kanagliflozin přidán k současně stabilní léčbě diabetu (dieta, monoterapie nebo kombinační terapie).

Starší pacienti

Celkem 714 pacientů ve věku ≥ 55 let až ≤ 80 let (227 pacientů ve věku 65 let až < 75 let a 46 pacientů ve věku 75 let až < 80 let) s nedostatečnou kontrolou glykemie při současné léčbě diabetu (antidiabetika a/nebo dieta a cvičení) se účastnilo dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie trvající 26 týdnů. Ve srovnání s placebem byly pozorovány statisticky významné ($p < 0,001$) změny od počátečního HbA_{1c} u 100 mg jednou denně -0,57 % a u 300 mg jednou denně -0,70 % (viz body 4.2 a 4.8).

Glukóza v plazmě nalačno

Ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích vedla léčba kanagliflozinem v monoterapii nebo jako přídatná léčba k jednomu nebo dvěma antidiabetikům k průměrné změně od výchozího stavu oproti placebo u FPG od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l u kanagliflozinu 100 mg jednou denně a od -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l u kanagliflozinu 300 mg jednou denně. Toto snížení trvalo po dobu léčby a po prvním dni léčby dosáhlo téměř maxima.

Postprandiální glukóza

Při požití smíšené potravy kanagliflozin v monoterapii nebo jako přídatná léčba k jednomu nebo dvěma perorálním antidiabetikům snížil postprandiální glukózu (PPG) od výchozího stavu ve srovnání s placebem o -1,5 mmol/l až -2,7 mmol/l u kanagliflozinu 100 mg jednou denně a o -2,1 mmol/l až -3,5 mmol/l u kanagliflozinu 300 mg jednou denně vzhledem ke snížení koncentrace glukózy před jídlem a snížení výchyly postprandiální glukózy.

Tělesná hmotnost

Kanagliflozin 100 mg a 300 mg jednou denně ve dvojkombinaci nebo trojkombinaci vedl po 26 týdnech ve srovnání s placebem ke statisticky významným snížením procenta tělesné hmotnosti. Ve dvou 52týdenních aktivní látkou kontrolovaných studiích srovnávajících kanagliflozin s glimepiridem a sitagliptinem se udržovala statisticky významná průměrná snížení procenta tělesné hmotnosti u kanagliflozinu 100 mg jednou denně jako přídatné léčby k metforminu -4,2 % a u kanagliflozinu 300 mg jednou denně -4,7 % ve srovnání s kombinací s glimepiridem a metforminem (1,0 %) a -2,5 %

u kanagliflozinu 300 mg jednou denně v kombinaci s metforminem a sulfonylureou srovnávanou se sitagliptinem v kombinaci s metforminem a sulfonylureou (0,3 %).

U podskupiny pacientů (N = 208) z aktivní látkou kontrolované studie s dvojkombinací s metforminem, která podstoupila denzitometrické vyšetření (DXA) a počítačovou tomografii (CT) břicha k vyhodnocení tělesné kompozice, se prokázalo, že přibližně dvě třetiny ztráty tělesné hmotnosti při podávání kanagliflozinu byly způsobeny úbytkem tuku s podobnými ztrátami viscerálního a podkožního tuku. Dvě stě jedenáct (211) pacientů z klinické studie u starších pacientů se účastnilo podstudie, která hodnotila tělesnou kompozici za pomoci DXA analýzy. Prokázalo se, že přibližně dvě třetiny ztráty tělesné hmotnosti spojené s podáváním kanagliflozinu byly ve srovnání s placebem způsobeny úbytkem tuku. V kostní denzitě trabekulárních a kortikálních oblastí nedošlo k významným změnám.

Kardiovaskulární riziko

Byla provedena prospektivní předem specifikovaná metaanalýza nezávisle hodnotící závažné kardiovaskulární příhody z klinických studií fází 2 a 3 u 9 632 pacientů s diabetem typu 2, včetně 4 327 pacientů (44,9 %) s kardiovaskulárním onemocněním nebo s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění, kteří se účastní probíhající kardiovaskulární studie. Poměr rizika pro kanagliflozin oproti kombinaci aktivního a placebového komparátoru pro primární cílový parametr (čas do příhody, kam patřily kardiovaskulární úmrtí, nefatální cévní mozková příhoda, nefatální infarkt myokardu a nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci) byl 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22). Proto se ve srovnání s komparátorem neprokázalo u kanagliflozinu zvýšení kardiovaskulárního rizika. Poměry rizika pro dávky 100 mg a 300 mg jednou denně byly podobné.

Krevní tlak

V analýze čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných studií (N=2 313) vedla léčba kanagliflozinem 100 mg a 300 mg jednou denně k průměrnému snížení systolického krevního tlaku o -3,9 mmHg, resp. -5,3 mmHg ve srovnání s placebem (-0,1 mmHg) a menšímu vlivu na diastolický tlak krve s průměrnou změnou -2,1 mmHg u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, -2,5 mmHg u kanagliflozinu 300 mg jednou denně ve srovnání s placebem (-0,3 mmHg). Ke zřejmému vlivu na srdeční rytmus nedošlo.

Pacienti s počátečním $HbA_{1c} > 10\%$ až $\leq 12\%$

Substudie u pacientů s počátečním $HbA_{1c} > 10\%$ až $\leq 12\%$ s kanagliflozinem v monoterapii vedla ke snížení HbA_{1c} (neupraveno placebem) od počátečního stavu o -2,13 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, resp. o -2,56 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně.

METFORMIN

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) potvrdila u pacientů s diabetem typu 2 dlouhodobý přínos intenzivní kontroly hladin glukózy v krvi. Analýzou výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem poté, co se dieta jako jediný prostředek léčby neosvědčila, byl zjištěn:

- významný pokles absolutního rizika všech komplikací spojených s diabetem ve skupině pacientů léčených metforminem (29,8 případů/1000 paciento-roků) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 případů/1000 paciento-roků), $p = 0,0023$, a ve srovnání se skupinami pacientů léčených kombinací s deriváty sulfonylmočoviny a inzulínovou monoterapií (40,1 případů/1000 paciento-roků), $p = 0,0034$,
- významný pokles absolutního rizika mortality v souvislosti s diabetem: metformin 7,5 případů/1000 paciento-roků, samotná dieta 12,7 případů/1000 paciento-roků, $p = 0,017$,
- významný pokles absolutního rizika celkové mortality: 13,5 případů/1000 paciento-roků u metforminu ve srovnání s 20,6 případů/1000 paciento-roků u samotné diety ($p = 0,011$) a ve srovnání s 18,9 případů/1000 paciento-roků u skupin a kombinovanou sulfonylmočovinnou a inzulínovou monoterapií ($p = 0,021$),
- významný pokles absolutního rizika infarktu myokardu: u metforminu 11 případů/1000 paciento-roků, u samotné diety 18 případů/1000 paciento-roků ($p = 0,01$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vokanamet u všech podskupin pediatrické populace u diabetu typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

VOKANAMET

Bioekvivalenční studie u zdravých dobrovolníků prokázala, že kombinované tablety Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, a 150 mg/1000 mg jsou bioekvivalentní jako souběžné podávání odpovídajících dávek kanagliflozinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

Podávání přípravku Vokanamet 150 mg/1000 mg s jídlem nevedlo k žádné změně celkové expozice kanagliflozinu. U metforminu nedošlo k žádné změně hodnoty AUC, celková koncentrace metforminu v plazmě však při podávání s jídlem o 16 % poklesla. U obou složek se v ustáleném stavu prodloužila doba do maximální koncentrace v plazmě (u kanagliflozinu 2 hodiny, u metforminu 1 hodina). Tyto změny nejsou pravděpodobně klinicky významné. Protože se metformin doporučuje podávat s jídlem, aby se snížil výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků, doporučuje se i Vokanamet, který obsahuje metformin, užívat s jídlem.

KANAGLIFLOZIN

Farmakokinetiky kanagliflozinu u zdravých dobrovolníků a pacientů s diabetem typu 2 jsou v zásadě podobné. Po perorálním podání jedné dávky 100 mg a 300 mg u zdravých dobrovolníků byl kanagliflozin rychle absorbován a vrcholové koncentrace v plazmě (medián T_{max}) bylo dosaženo 1 hodinu až 2 hodiny po podání dávky. C_{max} v plazmě a AUC kanagliflozinu se zvyšovaly úměrně dávce od 50 mg do 300 mg. Terminální poločas ($t_{1/2}$) (vyjádřený jako průměr $\pm$ standardní odchylka) byl $10,6 \pm 2,13$ hodiny pro dávku 100 mg a $13,1 \pm 3,28$ hodiny pro dávku 300 mg. Rovnovážného stavu bylo dosaženo po 4 dnech až 5 dnech podávání kanagliflozinu jednou denně v dávce 100 mg až 300 mg. Kanagliflozin nevykazuje farmakokinetiku závislou na čase a po opakovaném podání dávek 100 mg a 300 mg se hromadí v plazmě až do 36 %.

Absorpce

Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání kanagliflozinu je přibližně 65 %. Současné podání jídla s vysokým obsahem tuku s kanagliflozinem nemělo vliv na farmakokinetiku kanagliflozinu, proto lze přípravek Vokanamet užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 4.2).

Distribuce

Průměrný distribuční objem (V_d) kanagliflozinu v rovnovážném stavu po jednorázové intravenózní infuzi zdravým dobrovolníkům byl 119 l, což ukazuje na rozsáhlou distribuci do tkání. Kanagliflozin se vysoce váže na bílkoviny plazmy (99 %), zejména na albumin. Vazba na bílkoviny není závislá na koncentraci kanagliflozinu v plazmě. Vazba na bílkoviny se významně nemění u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

Biotransformace

Nejvýznamnější metabolickou cestou kanagliflozinu je O-glukuronidace; kanagliflozin je glukuronidován hlavně UGT1A9 a UGT2B4 na dva inaktivní O-glukuronidové metabolity. (Oxidativní) metabolismus kanagliflozinu zprostředkovaný CYP3A4 je u člověka minimální (přibližně 7 %).

Ve studiích *in vitro* kanagliflozin při vyšších než terapeutických dávkách neinhiboval cytochrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 anebo CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani

neindukoval CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na CYP3A4 (viz bod 4.5).

Eliminace

Po podání jedné perorální dávky [^{14}C] kanagliflozinu zdravým dobrovolníkům se 41,5 %; 7,0 % a 3,2 % podané radioaktivní dávky objevilo ve stolici jako kanagliflozin, hydroxylovaný metabolit a O-glukuronidový metabolit. Enterohepatální cirkulace kanagliflozinu byla zanedbatelná.

Přibližně 33 % podané radioaktivní dávky bylo vyloučeno močí, hlavně jako O-glukuronidové metabolity (30,5 %). Méně než 1 % dávky se vyloučilo močí jako nezměněný kanagliflozin. Renální clearance kanagliflozinu 100 mg a 300 mg byla v rozsahu 1,30 ml/min až 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je látka s nízkou clearance, s průměrnou systémovou clearance u zdravých dobrovolníků po intravenózním podání 192 ml/min.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Otevřená studie s jednorázovým podáním hodnotila farmakokinetiku kanagliflozinu 200 mg u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (klasifikováno pomocí CrCl stanovené Cockcroft-Gaultovou rovnicí) ve srovnání se zdravými jedinci. Tato studie zahrnovala 8 subjektů s normální funkcí ledvin ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$), 8 subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} 50 \text{ ml/min}$ až $< 80 \text{ ml/min}$), 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} 30 \text{ ml/min}$ až $< 50 \text{ ml/min}$) a 8 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) a také 8 subjektů s ESRD na hemodialýze.

C_{max} kanagliflozinu byla mírně zvýšena o 13 %, 29 % a 29 % u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, ale nebyla zvýšena u subjektů na hemodialýze. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky byla AUC kanagliflozinu v plazmě zvýšena o přibližně 17 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, o 63 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 50 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, byla však podobná u subjektů s ESRD a zdravých dobrovolníků.

Kanagliflozin je dialýzou odstraňován zanedbatelně.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s Child-Pugh třídy A (lehkou poruchou funkce jater) byly po jednorázovém podání kanagliflozinu v dávce 300 mg poměry geometrických průměrů C_{max} a AUC_{∞} 107 %, resp. 110 % a u pacientů s Child-Pugh třídy B (středně těžká porucha funkce jater) byly 96 %, resp. 111 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater.

Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky významné.

Starší pacienti (≥ 65 věku)

Věk neměl, podle analýzy farmakokinetiky v populaci, na farmakokinetiku kanagliflozinu klinicky významný vliv (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Studie charakterizující farmakokinetiku kanagliflozinu u pediatrických pacientů nebyly provedeny.

Další zvláštní skupiny populace

Farmakogenetika

UGT1A9 a UGT2B4 podléhají genetickému polymorfismu. Ve sloučené analýze klinických údajů se u jedinců s alelou UGT1A9*1/*3 pozorovalo zvýšené AUC kanagliflozinu o 26 % a u jedinců s alelou UGT2B4*2/*2 pozorovalo zvýšené AUC kanagliflozinu o 18 %. Nepředpokládá se, že tato zvýšení expozice kanagliflozinu jsou klinicky významná. Vliv toho, že je někdo homozygot (UGT1A9*3/*3 $< 0,1$ %), je pravděpodobně výraznější, ale nebyl zkoumán.

Pohlaví, rasa/etnicita nebo body mass index neměly, podle analýzy farmakokinetiky v populaci, klinicky významný vliv na farmakokinetiku kanagliflozinu.

METFORMIN

Absorpce

Po perorálním podání metformin-hydrochloridu je $C_{\max}$ dosaženo zhruba za 2,5 hodiny ($T_{\max}$). Absolutní biologická dostupnost z tablet s obsahem 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu je u zdravých osob přibližně 50-60 %. Po perorálním podání tvoří neabsorbovaný podíl ve stolici 20-30 %.

Absorpce metforminu je po perorálním podání saturační a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární.

Při dodržování doporučených dávek metforminu a dávkovacího režimu se stálých koncentrací v plazmě, které jsou nižší než 1 µg/ml, dosahuje do 24-48 hodin. V kontrolovaných klinických studiích nepřevyšovaly $C_{\max}$ 5 µg/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Potrava snižuje míru absorpce metforminu a mírně ji prodlužuje. Po perorálním podání 850 mg tablety byla zjištěna o 40 % nižší maximální koncentrace v plasmě; pozorováno bylo také snížení AUC o 25 % a prodloužení doby do dosažení maximální koncentrace v plazmě o 35 minut. Klinický význam tohoto poklesu není znám.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Metformin se rozděluje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi je nižší než maximální koncentrace v plazmě a je jí dosaženo přibližně ve stejném čase. Červené krvinky s největší pravděpodobností představují sekundární distribuční prostor. Průměrná hodnota V_d ležela v intervalu 63 – 276 l.

Biotransformace

Metformin se vylučuje močí v nezměněné formě. U člověka nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což ukazuje, že se metformin hydrochlorid vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je zdánlivý terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodin.

Při zhoršení funkcí ledvin se renální clearance snižuje úměrně ke clearance kreatininu a poločas eliminace se tak prodlužuje, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.

Pediatrická populace

Hodnocení jednorázového podání: Po jednorázové dávce 500 mg metformin hydrochloridu vykazovali pediatričtí pacienti stejný farmakokinetický profil jako zdravé dospělé osoby.

Hodnocení vícenásobného podávání: údaje pocházejí z jediné studie. Po opakovaných dávkách 500 mg dvakrát denně po dobu 7 dní poklesla u pediatrických pacientů $C_{\max}$ zhruba o 33 % a AUC_{0-t} přibližně o 40 % v porovnání s dospělými diabetiky, kteří užívali opakovaně dávku 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů. Protože se však dávkování upravuje individuálně podle hladin glukózy v krvi, má tato informace omezený klinický význam.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kanagliflozin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Kanagliflozin neprokázal žádné účinky na fertilitu a časný embryonální vývoj u potkana při expozicích až 19krát vyšších oproti expozicím u člověka při maximální doporučené dávce u člověka (MRHD).

Ve studii sledující embryo-fetální vývoj potkanů byla pozorována opožděná osifikace metatarzálních kostí při systémových expozicích 73násobně a 19násobně vyšší, než jsou klinické expozice při dávkách 100 mg a 300 mg. Není známo, zda může opožděná osifikace charakterizovat účinek kanagliflozinu na vápníkovou homeostázu pozorovanou u dospělých potkanů.

V pre a postnatálních vývojových studiích byl kanagliflozin podáván samicím potkanů od 6. dne březosti do 20. dne laktace, což mělo za následek snížení tělesné hmotnosti u mužského a ženského potomstva při toxických dávkách u matky > 30 mg/kg/den (expozice kanagliflozinu $\geq 5,9$ násobkem expozice u člověka při MHRD). Toxicita matky byla omezena na snížení tělesné hmotnosti.

Studie provedené u mláďat potkanů, kterým byl podáván kanagliflozin ode dne 1 až do dne 90 po narození, nevykazovaly zvýšenou citlivost ve srovnání s účinky, jaké byly pozorovány u dospělých potkanů. Nicméně byla pozorována dilatace ledvinné pánvičky s NOEL (No Observed Effect Level) při expozicích odpovídajících 2,4 - 0,6násobku klinické expozice při dávce 100 mg a 300 mg, která se plně neupravila během 1měsíčního období zotavení. Trvalé poškození ledvinné tkáně u mláďat potkana lze s největší pravděpodobností přičíst snížené schopnosti ledvin potkanů zvládnout kanagliflozinem indukované zvýšení objemu moči, protože funkční dozrávání ledvin u potkanů pokračuje až 6 týdnů věku.

Kanagliflozin nezvyšoval výskyt tumorů u samců a samic myší ve 2leté studii s dávkami 10, 30 a 100 mg/kg. Nejvyšší dávka 100 mg/kg odpovídala až 14násobku klinické dávky 300 mg, založeno na expozici AUC. Kanagliflozin zvyšoval výskyt testikulárních tumorů Leydigových buněk u samců potkanů při všech zkoušených dávkách (10, 30 a 100 mg/kg); nejnižší dávka 10 mg/kg je přibližně 1,5násobkem klinické dávky 300 mg, založeno na expozici AUC. Vyšší dávky kanagliflozinu (100 mg/kg) u samců a samic potkanů zvyšovaly výskyt feochromocytomů a tumorů renálních tubulů. Hladina, při které nebyl pozorován žádný účinek (NOEL), 30 mg/kg/den na základě AUC u feochromocytomů a nádorů renálních tubulů je přibližně 4,5násobkem expozice při denní klinické dávce 300 mg. Na základě předklinických a klinických mechanistických studií se tumory Leydigových buněk, nádory renálních tubulů a feochromocytomy považují za specifické pro potkany. Kanagliflozinem navozené nádory renálních tubulů a feochromocytomy u potkanů byly pravděpodobně způsobeny malabsorpcí sacharidů jako důsledku intestinální inhibiční aktivity SGLT1 ve střevě potkanů způsobené kanagliflozinem; mechanistické klinické studie neprokázaly malabsorpci sacharidů u člověka při dávkách kanagliflozinu až do 2násobku maximální doporučené klinické dávky. Tumory Leydigových buněk jsou spojeny se zvýšením luteinizačního hormonu (LH), což je známý mechanismus tvorby nádorů Leydigových buněk u potkanů. Ve 12týdenní klinické studii se u mužů léčených kanagliflozinem nestimulovaný LH nezvyšoval.

Metformin

Z předklinických údajů získaných v konvenčních studiích bezpečnosti, farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a fertility nevyplývají pro člověka žádná zvláštní rizika.

Posouzení rizik pro životní prostředí: klinické používání léčivých látek obsažených v přípravku Vokanamet, tj. kanagliflozinu a metforminu, by nemělo mít na životní prostředí žádný vliv.

Kanagliflozin/metformin

Ve studii embryonálního vývoje plodu u potkanů způsoboval samotný metformin (300 mg/kg/den) neúplnou až zcela chybějící osifikaci; naproti tomu samotný kanagliflozin (60 mg/kg/den) neměl žádný vliv. Při podávání kanagliflozinu/metforminu v dávkách 60/300 mg/kg/den (hladina expozice byla při dávkách 300/2000 mg u kanagliflozinu 11násobkem a u metforminu 13násobkem klinické expozice) byly účinky v porovnání se samotným metforminem výraznější.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Hypromelóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

50 mg/850 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s bezpečnostním uzávěrem, s natavenou fólií, s vysoušedlem.
Lahvička obsahuje 20 nebo 60 potahovaných tablet.

Velikost balení:

1 x 20 potahovaných tablet
1 x 60 potahovaných tablet
180 (3x60) potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. dubna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje canagliflozin 50 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum, a metformini hydrochloridum 1000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tableta je béžová, ve tvaru tobolky o délce 21 mm, s okamžitým uvolňováním, potahovaná s označením „CM“ na jedné straně a „551“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vokanamet je indikován k léčbě dospělých ve věku od 18 let s diabetes mellitus typu 2 ke zlepšení kontroly glykemie jako doplněk diety a cvičení:

- u pacientů, u kterých není glykemie adekvátně upravena maximální dávkou samotného metforminu,
- u pacientů, kteří užívají maximální povolenou dávku metforminu v kombinaci s dalšími přípravky ke snižování hladiny glukózy včetně inzulínu, pokud tyto kombinace samy glykemií dostatečně nesnižují (dostupné údaje o různých kombinacích viz body 4.4, 4.5 a 5.1).
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací kanagliflozinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávku přípravku Vokanamet ke snižování hladiny glukózy je třeba stanovovat individuálně s ohledem na pacientův současný režim léčby a na účinnost a snášenlivost přípravku; užívat doporučenou denní perorální dávku 100 mg nebo 300 mg kanagliflozinu bez překročení maximální doporučené denní perorální dávky metforminu.

U pacientů, u nichž ani maximální povolená dávka metforminu nezajišťuje dostatečnou kontrolu glykemie

U pacientů, u nichž metformin nezajišťuje dostatečnou kontrolu glykemie, je počáteční doporučená dávka přípravku Vokanamet 50 mg kanagliflozinu dvakrát denně s metforminem v dávce, kterou pacient v současnosti užívá nebo v nejbližší terapeuticky vhodné dávce. U pacientů tolerujících dávku přípravku Vokanamet 50 mg kanagliflozinu, a u nichž je zapotřebí zpřísněná kontrola glykemie, lze dávku přípravku Vokanamet zvýšit na 150 mg kanagliflozinu dvakrát denně (viz dále bod 4.4).

U pacientů, kteří na Vokanamet přecházejí z kombinace samostatných tablet kanagliflozinu a metforminu

U pacientů, kteří na Vokanamet přecházejí z kombinace samostatných tablet kanagliflozinu a metforminu, je třeba léčbu započít s celkovou denní dávkou kanagliflozinu a metforminu, kterou již užívají, případně u metforminu s nejbližší terapeuticky vhodnou dávkou.

Předtím, než je pacient převeden na Vokanamet, je třeba zvážit titraci dávky kanagliflozinu (přidanou k optimální dávce metforminu).

U pacientů, kteří tolerují Vokanamet obsahující 50 mg kanagliflozinu a u nichž je zapotřebí zpřísněná kontrola glykemie, lze zvážit zvýšení dávky na sílu přípravku Vokanamet obsahujícího 150 mg kanagliflozinu.

Opatrnost je třeba při zvýšení dávky přípravku Vokanamet s obsahem kanagliflozinu 50 mg až 150 mg u pacientů ve věku ≥ 75 let, u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním anebo u jiných pacientů, pro které úvodní diuréza indukovaná kanagliflozinem představuje riziko (viz bod 4.4). U pacientů s prokázanou objemovou deplecí se před zahájením léčby přípravkem Vokanamet doporučuje korekce tohoto stavu (viz bod 4.4).

Používá-li se kanagliflozin jako přídatná léčba s inzulinem nebo inzulinovým sekretagogem (např. sulfonylureou), lze zvážit nižší dávku inzulinu nebo inzulinového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz body 4.5 a 4.8).

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Jelikož je metformin eliminován částečně ledvinami a u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, je třeba s rostoucím věkem pacienta vyšší opatrnosti při užívání přípravku Vokanamet. Jako součást prevence laktátové acidózy vyvolané metforminem je třeba zejména u starších pacientů pravidelně kontrolovat funkci ledvin. Je třeba zvážit riziko objemové deplece, které je s užíváním kanagliflozinu spojené (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² až < 90 ml/min/1,73 m² nebo clearance kreatininu (CrCl) 60 ml/min až < 90 ml/min není třeba úprava dávkování.

Vokanamet obsahuje metformin a proto nesmí být používán u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl < 60 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Vokanamet obsahuje metformin a proto se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). U těchto pacientů nejsou s přípravkem Vokanamet žádné klinické zkušenosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Vokanamet se užívá perorálně dvakrát denně s jídlem, čímž se snižují nežádoucí gastrointestinální účinky vyvolávané metforminem. Tablety se polykají celé.

V případě vynechání dávky je třeba, aby si ji pacient vzal, jakmile si vzpomene, pokud se neblíží čas pro další dávku; v takovém případě pacient dávku vynechá a vezme si ji v další pravidelnou dobu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Diabetická ketoacidóza, diabetické prekoma;
- Středně těžká a těžká porucha funkce ledvin (pacienti s $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nebo $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) (viz body 4.2 a 4.4);
- Akutní stavy, které mohou ovlivnit funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok (viz bod 4.4);
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit hypoxii tkání, například: srdeční nebo respirační selhání, nedávno prodělaný infarkt myokardu, šok;
- Porucha funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus (viz body 4.2 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecně

Přípravek Vokanamet nebyl studován u pacientů s diabetem typu 1, a proto se u nich nedoporučuje.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je vzácná, ale závažná (s vysokou mortalitou, pokud není okamžitě zahájena léčba) metabolická komplikace, ke které může dojít v důsledku akumulace metforminu. Dosud známé případy laktátové acidózy u pacientů léčených metforminem se týkaly v první řadě diabetiků se závažným selháním ledvin. Pro snížení incidence laktátové acidózy je třeba vyhodnocovat i jiné doprovodné rizikové faktory, jakými jsou například nedostatečná kontrola diabetu, ketóza, dlouhodobé hladovění, nadměrné požívání alkoholu, porucha funkce jater a stavy související s hypoxií.

Diagnóza

Riziko laktátové acidózy se musí zvážit v případě nespecifických příznaků, jako jsou svalové křeče s poruchami trávení, bolesti břicha a závažná astenie.

Následovat může acidotická dyspnoe, bolest břicha, hypotermie a koma. Diagnostickými laboratorními ukazateli jsou snížené hladiny pH krve, hladina laktátu v plazmě nad 5 mmol/l a zvýšený poměr aniontů a poměr laktát/pyruvát. Při podezření na metabolickou acidózu je třeba léčbu přípravkem ukončit a pacienta ihned hospitalizovat (viz bod 4.9). Lékaři by měli upozornit pacienty na riziko a příznaky laktátové acidózy.

Funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že se metformin vylučuje ledvinami, a kumulace metforminu může vyvolat laktátovou acidózu, je třeba před zahájením léčby stanovit hodnotu eGFR ledvin a clearance kreatininu a tyto hodnoty pak pravidelně monitorovat:

- alespoň jednou ročně u pacientů s normální funkcí
- alespoň dvakrát až čtyřikrát ročně u pacientů s eGFR (clearance kreatininu) na spodní hranici normálního rozmezí a u starších pacientů

U starších pacientů je snížení funkce ledvin časté a asymptomatické. Zvláštní pozornost je třeba v situacích, které by mohly zhoršit funkci ledvin, například zahájení léčby antihypertenzivy nebo diuretiky a při zahájení léčby nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Aplikace jodových kontrastních látek

Intravenózní aplikace jodových kontrastních látek při rentgenologických vyšetřeních může vést k selhání ledvin. To může vyvolat kumulaci metforminu, která může zvýšit riziko laktátové acidózy. Podávání přípravku Vokanamet je třeba před vyšetřením nebo v jeho průběhu přerušit a obnovit až za 48 hodin po vyšetření, a to pouze po ověření normální funkce ledvin (viz bod 4.5).

Chirurgický výkon

Vokanamet obsahuje metformin, proto je třeba léčbu 48 hodin před elektivní operací s celkovou, spinální nebo peridurální anestézií přerušit. Léčbu je možné opět zahájit nejdříve 48 hodin po výkonu nebo po opětovném zahájení perorální výživy, a to pouze po ověření normální funkce ledvin.

Užívání u pacientů s rizikem nežádoucích účinků spojených s objemovou deplecí

Vzhledem k mechanismu účinku kanagliflozin indukuje osmotickou diurézu zvýšením exkrece glukózy močí (UGE = urinary glucose excretion), což může snižovat intravaskulární objem a snižovat krevní tlak (viz bod 5.1). V placebem kontrolovaných klinických studiích s kanagliflozinem byly nežádoucí účinky spojené s objemovou deplecí (např. posturální závrať, ortostatická hypotenze nebo hypotenze) pozorovány častěji u dávky 300 mg a vyskytovaly se častěji v prvních třech měsících léčby (viz bod 4.8).

Opatrnost se vyžaduje u pacientů, u kterých by mohl pokles krevního tlaku vyvolaný kanagliflozinem představovat riziko, např. u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním, pacientů s hypotenzí v anamnéze léčených anihypertenzivou, pacientů užívajících diuretika nebo u starších pacientů (≥ 65 věku) (viz body 4.2 a 4.8).

Během prvních 6 týdnů léčby kanagliflozinem byla většinou pozorována malá průměrná snížení eGFR, z důvodu objemové deplece. U pacientů citlivých k většímu snížení intravaskulárního objemu, jak je popsáno výše, byla někdy pozorována vyšší snížení eGFR ($> 30\%$), která se postupně zlepšila a zřídka vedla k přerušení léčby kanagliflozinem (viz bod 4.8).

Pacienty je nutno poučit, aby hlásili příznaky deplece objemu. Kanagliflozin není doporučen u pacientů užívajících kličková diuretika (viz bod 4.5) nebo s deplecí objemu např. kvůli akutnímu onemocnění (jako je například gastrointestinální onemocnění).

U pacientů léčených kanagliflozinem se v případě situací, které mohou vést k objemové depleci (jako např. onemocnění gastrointestinálního traktu), doporučuje pečlivé monitorování stavu objemu (např. fyzikální vyšetření, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně testů funkce ledvin) a sérových elektrolytů. U pacientů, u kterých vznikne objemová deplece, lze uvážit dočasné přerušení léčby kanagliflozinem, dokud se deplece neupraví. Dojde-li k přerušení podávání, je nutno zvážit častější monitorování glukózy.

Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně kanagliflozinu, byly v klinických studiích a během postmarketingového sledování hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), a to včetně život ohrožujících stavů. V řadě těchto hlášení byly projevy atypické, doprovázené pouze mírně zvýšenou glykemií pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda se DKA objeví s větší pravděpodobností u vyšších dávek kanagliflozinu.

Riziko diabetické ketoacidózy musí být zváženo v případě nespecifických příznaků, jako je nauzea, zvracení, nechutenství, bolesti břicha, nadměrná žízeň, ztížené dýchání, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost. V případě, že se takové příznaky objeví, je nutné pacienty okamžitě vyšetřit na ketoacidózu bez ohledu na hladiny glukózy v krvi.

U pacientů s podezřením na DKA nebo potvrzenou DKA je nutné léčbu inhibitory SGLT2 okamžitě ukončit.

Léčba inhibitory SGLT2 má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkého chirurgického výkonu nebo závažného akutního zdravotního stavu. V obou případech lze po stabilizaci stavu pacienta léčbu inhibitory SGLT2 znovu zahájit.

Před zahájením léčby kanagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze.

Mezi pacienty se zvýšeným rizikem DKA patří pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk (např. pacienti s diabetem 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu nebo pacienti s latentním autoimunním diabetem u dospělých (LADA) nebo pacienti s pankreatitidou v anamnéze), pacienti se zdravotními stavy, které vedou k omezenému příjmu potravy nebo těžké dehydrataci, pacienti se sníženými dávkami inzulínu a pacienti, kteří vyžadují vyšší dávky inzulínu z důvodu akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo nadměrné konzumace alkoholu. U těchto pacientů je třeba podávat inhibitory SGLT2 s opatrností.

Pokud nebyl zjištěn a odstraněn jiný zjevný precipitační faktor DKA, obnovení léčby inhibitory SGLT2 se u pacientů, u kterých se během předchozí léčby inhibitory SGLT2 objevila DKA, nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u pacientů s diabetem 1. typu nebyla dosud stanovena a kanagliflozin se nesmí používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že DKA se u pacientů s diabetem 1. typu léčených inhibitory SGLT2 vyskytuje s frekvencí „časté“.

Zvýšení hematokritu

Během léčby kanagliflozinem bylo pozorováno zvýšení hematokritu (viz bod 4.8), a proto je nutná opatrnost u pacientů s již zvýšeným hematokritem.

Starší pacienti (≥ 65 věku)

U starších pacientů může existovat vyšší riziko deplece objemu, mohou být častěji léčeni diuretiky a mít poruchu funkce ledvin. U pacientů ve věku ≥ 75 let byl hlášen častější výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (např. posturální závratě, ortostatické hypotenze, hypotenze). Dále byla u těchto pacientů hlášena větší snížení eGFR (viz body 4.2 a 4.8).

Genitální mykotické infekce

V souladu s mechanismem inhibice kotransportéru sodíku a glukózy 2 (SGLT2) se zvýšenou exkrecí glukózy močí byly v klinických studiích hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida a balanopostitida (viz bod 4.8). Vyšší pravděpodobnost rozvoje infekce byla u pacientů mužského i ženského pohlaví s anamnézou genitálních mykotických infekcí. Balanitida a balanopostitida se vyskytly primárně u neobřezaných mužských pacientů. Vzácně byla hlášena fimóza a někdy byla provedena obřízka. Většina genitálních mykotických infekcí byla léčena topickými antimykotiky buď předepsanými lékařem, nebo v rámci samoléčby, zatímco léčba přípravkem Vokanamet pokračovala.

Selhání srdce

Zkušenosti se III. třídou NYHA (New York Heart Association) jsou omezené a v klinických hodnoceních s kanagliflozinem nejsou žádné zkušenosti se IV. třídou NYHA.

Laboratorní hodnocení moči

Vzhledem k mechanismu účinku budou mít pacienti užívající kanagliflozin pozitivní test na přítomnost glukózy v moči.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické studie lékových interakcí nebyly u přípravku Vokanamet provedeny, byly však provedeny s jednotlivými léčivými látkami, tj. s kanagliflozinem a metforminem. Současné podávání kanagliflozinu (300 mg jednou denně) a metforminu (2000 mg jednou denně) nemělo na farmakokinetiku kanagliflozinu ani metforminu žádný klinicky významný vliv.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodynamické interakce

Diuretika

Kanagliflozin může zvýšit účinek diuretik a může zvýšit riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Kanagliflozin se nedoporučuje u pacientů, kteří užívají kličková diuretika.

Inzulin a inzulinová sekretagoga

Inzulin a inzulinová sekretagoga, např. deriváty sulfonylurey mohou způsobit hypoglykemii. Ke snížení rizika hypoglykemie může být vhodná nižší dávka inzulínu nebo inzulinové sekretagoga, pokud jsou používány v kombinaci s kanagliflozinem (viz body 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na kanagliflozin

Metabolismus kanagliflozinu probíhá primárně glukuronidovou konjugací zprostředkovanou UDP glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9) a 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin je transportován P-glykoproteinem (P-gp) a BCRP (breast cancer resistance protein).

Induktory UGT enzymů [jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rifampicin, barbituráty, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz] mohou vést ke snížení expozice kanagliflozinu.

Po současném podání kanagliflozinu s rifampicinem (induktorem různých aktivních transportérů a enzymů metabolizujících léčiva), byla pozorována 51% snížení systémové expozice kanagliflozinu (plocha pod křivkou, AUC) a 28% snížení vrcholových koncentrací (C_{max}). Tato snížení expozice kanagliflozinu mohou snižovat účinnost.

Je-li nutno spolu s kanagliflozinem podávat induktory těchto UGT enzymů a transportních bílkovin, je pro zhodnocení odpovědi na kanagliflozin vhodné monitorování kontroly glykemie. V případě, že se induktor těchto UGT enzymů musí podávat spolu s kanagliflozinem, je možno zvážit zvýšení dávky na 150 mg dvakrát denně, pokud pacienti v současnosti tolerují dávku 50 mg dvakrát denně a vyžadují dodatečnou kontrolu glykemie. (viz bod 4.2 a 4.4).

Cholestyramin může potenciálně snižovat expozici kanagliflozinu. Dávka kanagliflozinu se má užívat minimálně 1 hodinu před anebo 4 - 6 hodin po podání sekvestrantu žlučových kyselin k minimalizaci možné interference s jejich absorpcí.

Ve studiích interakcí nebyla farmakokinetika kanagliflozinu ovlivněna metforminem, hydrochlorothiazidem, perorální antikoncepcí (ethinylestradiol a levonorgestrel), cyklosporinem a/nebo probenecidem.

Vliv kanagliflozinu na jiné léčivé přípravky

Digoxin

Kombinace kanagliflozinu 300 mg jednou denně po dobu 7 dní s jednotlivou dávkou digoxinu 0,5 mg následovanou 0,25 mg denně po 6 dní vedla k 20% vzestupu AUC a 36% vzestupu C_{max} digoxinu, pravděpodobně vzhledem k inhibici P-gp. Bylo pozorováno, že kanagliflozin inhiboval P-gp *in vitro*. Pacienty užívající digoxin nebo jiné srdeční glykosidy (např. digitoxin) je nutno příslušně monitorovat.

Dabigatran

Účinek souběžného podávání kanagliflozinu (slabý inhibitor P-gp) na dabigatran etexilát (substrát P-gp) nebyl zkoumán. Vzhledem k tomu, že v přítomnosti kanagliflozinu mohou být zvýšené koncentrace dabigatranu, je potřebné monitorování (pátrání po známkách krvácení nebo anemie), pokud je dabigatran užíván souběžně s kanagliflozinem.

Simvastatin

Kombinace kanagliflozinu 300 mg jednou denně po dobu 6 dní s jednotlivou dávkou simvastatinu (substrátu CYP3A4) 40 mg vedla k 12% vzestupu AUC a 9% vzestupu $C_{\max}$ simvastatinu a 18% vzestupu AUC a 26% vzestupu $C_{\max}$ kyseliny simvastatinové. Zvýšení expozic simvastatinu a kyseliny simvastatinové nejsou považována za klinicky relevantní.

Inhibici BCRP kanagliflozinu nelze vyloučit na úrovni střeva a může proto dojít ke zvýšení expozice léčivých přípravků transportovaných pomocí BCRP, např. některé statiny jako rosuvastatin a některé léčivé přípravky k léčbě nádorových onemocnění.

Ve studiích interakcí u zdravých dobrovolníků neměl kanagliflozin v rovnovážném stavu klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, perorální antikoncepce (ethinylestradiolu a levonorgestrelu), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorothiazidu nebo warfarinu.

Test na lékovou/laboratorní interferenci

1,5-AG test

Zvýšené vylučování glukózy močí kanagliflozinem může falešně snížit hladiny 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) a učinit měření 1,5-AG nevěrohodným při hodnocení kontroly glykemie. Proto by test 1,5-AG nemel být použit pro hodnocení glykemie u pacientů léčených přípravkem Vokanamet. Pro další informace může být vhodné kontaktovat zvoleného výrobce testu na 1,5-AG.

METFORMIN

Kombinace, které se nedoporučují

Alkohol

Protože přípravek Vokanamet obsahuje metformin, zvyšuje se riziko laktátové acidózy s akutní intoxikací alkoholem (zejména v případě hladovění, podvýživy nebo poruchy funkce jater) (viz bod 4.4). Je třeba se vyvarovat konzumaci alkoholu a léčivých přípravků, které obsahují alkohol.

Jodové kontrastní látky

Intravenózní podání jodových kontrastních látek při rentgenologických vyšetřeních může vyvolat selhání ledvin, vedoucí k akumulaci metforminu a riziku laktátové acidózy. Proto je třeba podávání přípravku Vokanamet před vyšetřením nebo v jeho průběhu přerušit a obnovit až za 48 hodin po vyšetření, a to pouze po ověření normální funkce ledvin (viz bod 4.4).

Kationtové léčivé přípravky

Kationtové léčivé přípravky, které jsou eliminovány renální tubulární sekrecí (například cimetidin), mohou s metforminem kompetitivně interagovat o společné renální tubulární transportní systémy. Studie se sedmi normálními zdravými dobrovolníky ukázala, že cimetidin podávaný v dávkách 400 mg dvakrát denně zvyšuje AUC metforminu o 50 % a $C_{\max}$ o 81 %. Proto je třeba při současném podávání kationtových léčivých přípravků eliminovaných renální tubulární sekrecí zvážit pečlivé sledování hodnot glykemie, úpravu dávky v rámci doporučeného dávkování a změny v léčbě diabetu (viz body 4.4 a 5.1).

Kombinace vyžadující zvláštní opatření při užívání

Glukokortikoidy (podávané systémově i lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemickou aktivitu. Pacienta je třeba informovat a je třeba častěji sledovat hladinu glukózy v krvi, zejména na počátku léčby těmito přípravky. V případě nutnosti je třeba dávku léčivého přípravku

snižujícího hladinu glukózy upravit v průběhu současné léčby dalšími léčivými přípravky a po jejím ukončení.

Diuretika (zejména kličková), která mohou snižovat funkci ledvin, zvyšují riziko laktátové acidózy vyvolané metforminem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje týkající se použití kanagliflozinu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Omezená data o užívání metforminu v těhotenství nevykazují zvýšené riziko vrozených vad. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky metforminu na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo na postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Vokanamet nemá být užíván během těhotenství. Při zjištění těhotenství má být léčba přípravkem Vokanamet přerušena.

Kojení

Nebyly provedeny žádné studie na kojících samicích s kombinací léčivých látek přípravku Vokanamet. Není známo, zda se kanagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování kanagliflozinu/metabolitů do mléka, jakož i farmakologicky zprostředkované účinky u kojených mláďat a mladých potkanů vystavených kanagliflozinu (viz bod 5.3). Metformin je vylučován do mateřského mléka v malých množstvích. Proto nelze riziko pro novorozence/kojence vyloučit. Vokanamet se nemá používat při kojení.

Fertilita

Vliv přípravku Vokanamet na fertilitu u člověka nebyl studován. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vokanamet nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je však nutno upozornit na riziko hypoglykemie, zejména pokud je Vokanamet užíván jako přídatná léčba v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, a na zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu, jako je posturální závrať (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

KANAGLIFLOZIN

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost kanagliflozinu byla hodnocena u 10 285 pacientů s diabetem typu 2, z nichž 5 151 bylo léčeno kanagliflozinem v kombinaci s metforminem. Dále byla provedena 18týdenní dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze 2 s dávkováním (kanagliflozin 50 mg nebo 150 mg jako přídatná léčba k metforminu 500 mg) dvakrát denně u 279 pacientů, z nichž 186 pacientů bylo léčeno kanagliflozinem jako přídatnou léčbou k metforminu.

Primární hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti bylo provedeno pomocí souhrnné analýzy (n = 2 313) čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných klinických studií (monoterapie a přídatná léčba k metforminu, metforminu a sulfonyluree a metforminu a pioglitazonu). Nejčastěji hlášenými

nežádoucími účinky během léčby byly hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo sulfonyleureou, vulvovaginální kandidóza, infekce močových cest a polyurie nebo polakisurie (tj. časté močení). Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby u $\geq 0,5$ % ze všech pacientů léčených kanagliflozinem v těchto studiích byly vulvovaginální kandidóza (0,7 % pacientek) a balanitida nebo balanopostitida (0,5 % pacientů). K posouzení hlášených nežádoucích účinků a pro identifikaci nežádoucích účinků byly provedeny další analýzy bezpečnosti (zahrnující dlouhodobé údaje) z celého programu s kanagliflozinem (placebem a aktivní látkou kontrolované studie) (viz tabulka 1) (viz body 4.2 a 4.4).

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 vycházejí ze souhrnné analýzy čtyř výše uvedených 26týdenních placebem kontrolovaných studií ($n = 2\,313$). Nežádoucí účinky hlášené z celosvětového postmarketingového používání jsou taktéž uvedeny v této tabulce. Nežádoucí účinky jsou v tabulce seřazeny podle četnosti a třídy orgánových systémů. Kategorie četnosti jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků (MedDRA) z placebem kontrolovaných studií^a a z postmarketingových zkušeností

<i>Třída orgánových systémů</i>	Nežádoucí účinek
Frekvence	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Velmi časté	Hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo sulfonyleureou
Méně časté	Dehydratace*
Vzácné	Diabetická ketoacidóza**
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Méně časté	Posturální závrat*, synkopa*
<i>Cévní poruchy</i>	
Méně časté	Hypotenze*, ortostatická hypotenze*
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	Zácpa, žízeň ^b , nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Méně časté	Vyrážka ^c , kopřivka
Není známo	Angioedém ^d
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
Méně časté	Zlomeniny kostí ^e
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Časté	Polyurie nebo polakisurie ^f , infekce močových cest (pyelonefritida a urosepsy byly nahlášeny během postmarketingového sledování)
Méně časté	Renální selhání (zejména v souvislosti s deplecí objemu)
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
Velmi časté	Vulvovaginální kandidóza** ^g
Časté	Balanitida nebo balanopostitida** ^h
<i>Vyšetření</i>	
Časté	Dyslipidemie ⁱ , zvýšení hematokritu** ^j

Méně časté	Zvýšené hladiny kreatininu v krvi ^{**,*^k} , zvýšené hladiny urey v krvi ^{**^l} , zvýšené hladiny draslíku v krvi ^{**^m} , zvýšení hladiny fosfátů v krvi ⁿ
------------	---

* Spojené s deplecí objemu; viz bod 4.4.

** Viz bod 4.4.

- a Profil údajů o bezpečnosti z jednotlivých pivotních studií (včetně studií u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, starších pacientů [≥ 55 let věku až ≤ 80 let věku]; pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem) byl většinou konzistentní s nežádoucími účinky uvedenými v této tabulce.
- b Žízeň zahrnuje pojmy žízeň, sucho v ústech a polydipsie.
- c Vyrážka zahrnuje pojmy erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, pustulózní vyrážka a vezikulární vyrážka.
- d Z postmarketingových zkušeností s kanagliflozinem.
- e Zlomeniny kostí byly hlášeny u 0,7% a 0,6% u kanagliflozinu 100 mg a 300 mg, ve srovnání s 0,3% u placeba. Více informací viz odstavec níže o zlomeninách kostí.
- f Polyurie nebo polakisurie zahrnují pojmy polyurie, polakisurie, nucení na močení, nykturie a zvýšení objemu moči.
- g Vulvovaginální kandidóza zahrnuje pojmy vulvovaginální kandidóza, vulvovaginální mykotická infekce, vulvovaginitida, vaginální infekce, vulvitida a genitální mykotická infekce.
- h Balanitida nebo balanopostitida zahrnují pojmy balanitida, balanopostitida, kandidózní balanitida a genitální mykotická infekce.
- i Průměrné procentuální zvýšení proti počáteční hodnotě bylo pro kanagliflozin 100 mg a 300 mg v porovnání s placebem následující: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % versus 0,9 %; HDL cholesterol 9,4 % a 10,3 % versus 4,0 %; LDL cholesterol 5,7 % a 9,3 % versus 1,3 %; non HDL cholesterol 2,2 % a 4,4 % versus 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % versus 7,6 %.
- j Průměrné změny proti počáteční hodnotě hematokritu byly 2,4 % a 2,5 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,0 % pro placebo.
- k Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě kreatininu byly 2,8 % a 4,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.
- l Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě dusíku močoviny v krvi byly 17,1 % a 18,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 2,7 % pro placebo.
- m Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě draslíku v krvi byly 0,5 % a 1,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,6 % pro placebo.
- n Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě fosfátů v krvi byly 3,6 % a 5,1% pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s deplecí objemu

V souhrnné analýze čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných studií byla incidence všech nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (posturální závrat', ortostatická hypotenze, hypotenze, dehydratace a synkopa) 1,2 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 1,3 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně a 1,1 % u placeba. Četnost při léčbě kanagliflozinem ve dvou aktivně kontrolovaných studiích byla podobná komparátoru.

V cílené kardiovaskulární studii, která většinou zahrnovala starší pacienty s vyšší četností komplikací souvisejících s diabetem, byla incidence nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu 2,8 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 4,6 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně a 1,9 % u placeba.

K posouzení rizikových faktorů těchto nežádoucích účinků byla provedena větší souhrnná analýza ($n = 9\,439$) u pacientů z osmi kontrolovaných studií fáze 3, které zahrnovaly obě dávky kanagliflozinu. Podle této souhrnné analýzy měli vyšší četnost těchto nežádoucích účinků pacienti na kličkových diureticích, pacienti s eGFR $30\text{ ml/min/1,73 m}^2$ až $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ a pacienti ve věku ≥ 75 let. U pacientů na kličkových diureticích byla četnost 3,2 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,8 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně oproti kontrolní skupině, kde byla 4,7 %. U pacientů s eGFR $30\text{ ml/min/1,73 m}^2$ až $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ nebo CrCl 30 až $< 60\text{ mL/min}$ byla četnost 4,8 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,1 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně oproti kontrolní skupině, kde byla 2,6 %. U pacientů ve věku ≥ 75 let byla četnost 4,9 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,7 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně oproti kontrolní skupině, kde byla 2,6 % (viz body 4.2 a 4.4).

V cílené kardiovaskulární studii a větší souhrnné analýze nebyl výskyt ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu a závažných nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu u kanagliflozinu zvýšený.

Hypoglykemie u přídatné léčby s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy

Frekvence hypoglykemie byla při použití v monoterapii nebo jako přídatné léčby k metforminu nízká (< 4 %) v léčebných skupinách včetně placeba. Při kombinaci s inzulinem byla hypoglykemie pozorována u 49,3 %, 48,2 % a 36,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem a závažná hypoglykemie se vyskytla u 1,8 %, 2,7 % a 2,5 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem. Při kombinaci se sulfonylureou byla hypoglykemie pozorována u 4,1 %, 12,5 % a 5,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem (viz body 4.2 a 4.5).

Genitální mykotické infekce

Vulvovaginální kandidóza (včetně vulvovaginitidy a vulvovaginální mykotické infekce) byla hlášena u 10,4 % pacientek léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně a u 11,4 % pacientek léčených kanagliflozinem 300 mg jednou denně ve srovnání s 3,2 % u pacientek dostávajících placebo. Většina hlášení vulvovaginální kandidózy se vyskytla během prvních čtyř měsíců léčby kanagliflozinem. Mezi pacientkami užívajícími kanagliflozin se u 2,3 % vyskytla více než jedna infekce. Celkem 0,7 % všech pacientek ukončilo léčbu kanagliflozinem kvůli vulvovaginální kandidóze (viz bod 4.4).

Kandidová balanitida nebo balanopostitida byly hlášeny u 4,2 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, u 3,7 % pacientů léčených kanagliflozinem 300 mg jednou denně ve srovnání s 0,6 % u pacientů dostávajících placebo. Mezi pacienty užívajícími kanagliflozin se u 0,9 % vyskytla více než jedna infekce. Celkem 0,5 % všech pacientů ukončilo léčbu kanagliflozinem kvůli balanitidě nebo balanopostitidě. Vzácně byla hlášena fimóza; někdy byla provedena obřízka (viz bod 4.4).

Infekce močových cest

Infekce močových cest byly častěji hlášeny u kanagliflozinu 100 mg a 300 mg (5,9 % versus 4,3 %) ve srovnání s 4,0 % u placeba. Většina infekcí byla lehká až středně závažná bez jakéhokoli zvýšení výskytu závažných nežádoucích účinků. Pacienti odpovídali na standardní léčbu a pokračovali v léčbě kanagliflozinem.

Zlomeniny kostí

V kardiovaskulární studii s 4 327 pacienty se známým nebo zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění byla incidence kostních zlomenin 1,6; 1,6 a 1,1 na 100 pacientoroků při expozici kanagliflozinem 100 g, kanagliflozinu 300 mg, respektive placebem, s nepříznivou bilancí fraktur, které se vyskytly do 26 týdnů od počátku léčby. V jiné studii s diabetes mellitus typu II s kanagliflozinem, která zahrnovala univerzální populaci s diabetem v přibližném počtu 5 800 pacientů, nebyl zjištěn rozdíl v riziku fraktur spojených s kontrolami. Po 104 týdnech léčby, kanagliflozin neměl nežádoucí vliv na minerální hustotu kostí.

Zvláštní populace

Starší osoby (ve věku ≥ 65)

Ve sloučené analýze osmi placebem kontrolovaných a aktivní látkou kontrolovaných klinických studií byl bezpečnostní profil u starších pacientů celkově podobný profilu u mladších pacientů. Pacienti ve věku ≥ 75 let měli vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (jako posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze) s incidencí 4,9 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,7 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně, resp. 2,6 % v kontrolní skupině. Snížení eGFR (-3,6 % a -5,2 %) byla hlášena u kanagliflozinu 100 mg, resp. 300 mg ve srovnání s placebovou kontrolní skupinou (-3,0 %) (viz body 4.2 a 4.4).

Metformin

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky dle členění do tříd orgánových systémů a četností, které byly hlášeny u pacientů, kterým byl podáván metformin v monoterapii, a které se nevyskytovaly u pacientů, kteří dostávali kanagliflozin. Údaje o četnosti výskytu vycházejí z informací dostupných v souhrnu údajů o přípravku pro metformin.

Tabulka 2: Četnosti nežádoucích účinků metforminu zjištěné z klinické studie a z údajů získaných po uvedení přípravku na trh

<i>Třída orgánových systémů</i> Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Velmi vzácné	Laktátová acidóza, deficit vitamínu B ₁₂ ^a
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Poruchy chuti
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté	Gastrointestinální příznaky ^b
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Velmi vzácné	Erytém, pruritus, urtikarie
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Velmi vzácné	Abnormální testy jaterních funkcí, hepatitida

^a Dlouhodobá léčba metforminem je spojena s poklesem absorpce vitamínu B₁₂, což ve velmi vzácných případech může vést ke klinicky významnému deficitu tohoto vitamínu (a například k megaloblastické anemii).

^b Gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a nechutenství, se projevují nejčastěji v počáteční fázi léčby a většinou odezní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Kanagliflozin

Jednotlivé dávky kanagliflozinu až do 1 600 mg u zdravých dobrovolníků a kanagliflozin 300 mg dvakrát denně po 12 týdnů u pacientů s diabetem typu 2 byly většinou dobře snášeny.

Metformin

Hypoglykemie nebyla pozorována v dávkách metformin hydrochloridu do 85 g, nicméně se za těchto podmínek vyskytla laktátová acidóza. Výrazné předávkování metforminem nebo průvodní rizikové faktory mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je naléhavý zdravotní stav, který vyžaduje hospitalizaci pacienta. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

Léčba

V případě předávkování přípravkem Vokanamet je vhodné aplikovat obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit neabsorbovaný přípravek z gastrointestinálního traktu, zahájit klinické sledování a klinická opatření jak vyžaduje pacientův klinický stav. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza. Kanagliflozin byl nepatrně odstraněn během 4hodinové hemodialýzy. Neočekává se, že by byl kanagliflozin dialyzovatelný pomocí peritoneální dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky používané k léčbě diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD16

Mechanismus účinku

Přípravek Vokanamet obsahuje dvě perorální léčivé látky snižující hladinu glukózy, které působí různými a komplementárními mechanismy účinku ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem typu 2: kanagliflozin, inhibitor přenašeče SGLT2, a metformin-hydrochlorid, který spadá do skupiny biguanidů.

KANAGLIFLOZIN

Přenašeč SGLT2 exprimovaný v proximálních ledvinových tubulech je odpovědný za většinu reabsorpce filtrované glukózy z nitra tubulů. U pacientů s diabetem se ukázala zvýšená renální reabsorpce glukózy, což může přispívat k trvale zvýšeným koncentracím glukózy v krvi. Kanagliflozin je perorálně účinný inhibitor SGLT2. Inhibicí SGLT2 snižuje kanagliflozin reabsorpci filtrované glukózy a snižuje renální práh pro glukózu (RT_G) a tím u pacientů s diabetem typu 2 zvyšuje mechanismem nezávislým na inzulinu UGE a snižuje zvýšené koncentrace glukózy v plazmě. Zvýšení UGE způsobené inhibicí SGLT2 vede také k osmotické diuréze s diuretickým účinkem vedoucím ke snížení systolického tlaku krve; výsledkem zvýšení UGE je úbytek kalorií a tím snížení tělesné hmotnosti, což bylo prokázáno ve studiích u pacientů s diabetem typu 2.

Účinek kanagliflozinu zvyšovat UGE přímým snížením hladiny glukózy v plazmě je nezávislý na inzulinu. V klinických studiích s kanagliflozinem bylo pozorováno zlepšení posouzení homeostatického modelu pro funkci beta-buněk (HOMA beta-cell) a zlepšení sekrece inzulinu beta-buňkami po zátěži smíšenou potravou.

Ve studiích fáze 3 vedlo podání kanagliflozinu 300 mg jednou denně před jídlem k většímu snížení postprandiální glukózy, než bylo pozorováno u dávky 100 mg jednou denně. Tento účinek 300 mg dávky kanagliflozinu může být částečně způsoben lokální inhibicí střevního SGLT1 (důležitý transportér glukózy ve střevě) spojenou s přechodně vyšší koncentrací kanagliflozinu uvnitř střeva před absorpcí léčivého přípravku (kanagliflozin je slabě účinným inhibitorem přenašeče SGLT1). Studie neprokázaly malabsorpci glukózy způsobenou kanagliflozinem.

METFORMIN

Metformin je biguanid s antihyperglykemickým účinkem, který snižuje bazální i postprandiální hladinu glukózy v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulinu, a proto nezpůsobuje hypoglykemii.

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- ve svalech zvýšením citlivosti na inzulin, zlepšením periferní absorpce a využití glukózy,
- prodlevou absorpce glukózy ve střevech.

Působením na glykogensyntázu stimuluje metformin intracelulární syntézu glykogenu. Zvyšuje transportní kapacitu membránových přenašečů glukózy GLUT-1 a GLUT-4.

Metformin u člověka příznivě ovlivňuje metabolismus tuků, nezávisle na jeho vlivu na glykemii. Kontrolované střednědobé nebo dlouhodobé klinické studie při používání terapeutických dávek ukázaly, že metformin snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDLC i triglyceridů.

Farmakodynamické účinky kanagliflozinu

Po jednotlivé dávce i opakovaných perorálních dávkách kanagliflozinu pacientům s diabetem typu 2 byla pozorována na dávce závislá snížení RT_G a zvýšení UGE. Od výchozí hodnoty RT_G přibližně 13 mmol/l byla u dávky 300 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 pozorována ve studiích fáze 1 maximální suprese průměrné 24hodinového RT_G na přibližně 4 mmol/l až 5 mmol/l, což ukazuje na nízké riziko u hypoglykemie navozené léčbou. U pacientů s diabetem typu 2, kterým bylo ve studiích fáze 1 podáváno 100 nebo 300 mg kanagliflozinu jednou denně v rozsahu 77 g/den až 119 g/den vedlo snížení RT_G ke zvýšení UGE; pozorované UGE odpovídá úbytku 308 kcal/den až 476 kcal/den. Snížení RT_G a zvýšení UGE byla u pacientů s diabetem typu 2 trvalá během 26týdenního období podávání. Byla pozorována střední zvýšení (většinou < 400 ml až 500 ml) denního objemu moči, která se udržela během sedmi dní podávání. Vylučování kyseliny močové močí bylo při podávání kanagliflozinu přechodně zvýšeno (zvýšení o 19 % ve srovnání s počátečním stavem 1. den a pokles na 6 % ve 2. dni a na 1 % ve 13. dni). To bylo provázeno trvalým snížením koncentrací kyseliny močové v séru o přibližně 20 %.

Klinická účinnost a bezpečnost

Souběžné podávání kanagliflozinu a metforminu bylo studováno u pacientů s diabetem typu 2, u kterých nedošlo k dostatečné kontrole glykemie podávání metforminu samotného nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy.

S přípravkem Vokanamet nebyly provedeny žádné klinické studie účinnosti, avšak na zdravých dobrovolnících byla prokázána bioekvivalence mezi přípravkem Vokanamet a kanagliflozinem a metforminem podávanými souběžně v samostatných tabletách.

KANAGLIFLOZIN

V devíti dvojitě zaslepených kontrolovaných klinických studiích účinnosti a bezpečnosti provedených k posouzení klinické účinnosti a bezpečnosti bylo hodnoceno celkem 10,285 pacientů s diabetem typu 2, z nichž 5 151 bylo léčeno kanagliflozinem v kombinaci s metforminem. Rozdělení podle rasy bylo 72 % bělochů, 16 % asiátů, 4 % černochů a 8 % ostatní skupiny. 16 % pacientů byli hispánci. Přibližně 58 % pacientů byli muži. Průměrný věk pacientů byl 59,6 let (rozpětí 21 let až 96 let); 3 082 pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 510 pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. 58 % pacientů mělo body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebem kontrolované studie

Kanagliflozin byl hodnocen jako monoterapie, ve dvojkombinaci s metforminem, ve dvojkombinaci se sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a pioglitazonem a jako přídatná léčba s inzulinem (tabulka 3). Celkově poskytl kanagliflozin klinicky a statisticky významné ($p < 0,001$) výsledky ve srovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), v procentu pacientů, kteří dosáhli $HbA_{1c} < 7$ %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve 2hodinové postprandiální glukóze (PPG). Dále byla ve srovnání s placebem pozorována snížení tělesné hmotnosti a systolického tlaku krve.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií^a

Dvojkombinace s metforminem (26 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	7,94	7,95	7,96
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,79	-0,94	-0,17
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	88,7	85,4	86,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trojkombinace s metforminem a sulfonylureou (26 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin a sulfonylurea		Placebo + metformin a sulfonylurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,13	8,13	8,12
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90;-0,52)	-0,92 ^b (-1,11;-0,73)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	93,5	93,5	90,8
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1;-0,7)	-2,0 ^b (-2,7;-1,3)	N/A ^c
Doplňková léčba s inzulinem^d (18 týdnů)			
	Kanagliflozin + inzulin		Placebo + inzulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,33	8,27	8,20
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	96,9	96,7	97,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

^b p < 0,001 ve srovnání s placebem.

^c Neaplikovatelné.

^d Kanagliflozin jako přídatná léčba k inzulinu (s dalším antidiabetikem nebo bez něj).

Navíc ke studiím popsaným výše byly výsledky glykemické účinnosti v 18týdenní substudii s dvojkombinací se sulfonylureou a v 26týdenní studii s trojkombinací s metforminem a pioglitazonem v podstatě srovnatelné s výsledky dosaženými v dalších studiích.

Jednoúčelová studie prokázala, že souběžné podávání kanagliflozinu 50 mg a 150 mg dávkovaného dvakrát denně v dvojkombinaci s metforminem vede ke klinicky i statisticky významným výsledkům v porovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně HbA_{1c}, v procentu pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7 %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve snížení tělesné hmotnosti, jak je ukázáno v tabulce 4.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií s kanagliflozinem podávaným dvakrát denně^a

	Kanagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg dvakrát denně (N=93)	150 mg dvakrát denně (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	7,63	7,53	7,66
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,45	-0,61	-0,01
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	90,59	90,44	90,37
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,8	-3,2	-0,6
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii.

^b $p < 0,001$ ve srovnání s placebem.

^c Neaplikovatelné.

^d $p=0.013$ ve srovnání s placebem.

Aktivní látkou kontrolované studie

Kanagliflozin byl srovnáván s glimepiridem jakou součást dvojkombinace s metforminem a porovnáván se sitagliptinem jakou součást trojkombinace s metforminem a sulfonyleureou (tabulka 5). Kanagliflozin 100 mg ve dvojkombinaci s metforminem poskytl podobné snížení HbA_{1c} od počátečních hodnot a 300 mg poskytlo vyšší snížení ($p < 0,05$) HbA_{1c} ve srovnání s glimepiridem, takže byla prokázána noninferiorita. U menšího podílu pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně (5,6 %) a kanagliflozinem 300 mg jednou denně (4,9 %) se během 52 týdnů léčby vyskytla alespoň jedna epizoda/příhoda hypoglykemie ve srovnání se skupinou léčenou glimepiridem (34,2 %). Ve studii srovnávající kanagliflozin 300 mg se sitagliptinem 100 mg v trojkombinaci s metforminem a sulfonyleureou se u kanagliflozinu prokázala noninferiorita ($p < 0,05$) a vyšší ($p < 0,05$) snížení HbA_{1c} ve srovnání se sitagliptinem. Výskyt epizod/příhod hypoglykemie u kanagliflozinu 300 mg jednou denně byl 40,7 % a u sitagliptinu 100 mg 43,2 %. Byla pozorována významná zlepšení tělesné hmotnosti a snížení systolického tlaku krve ve srovnání jak s glimepiridem tak i sitagliptinem.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti z aktivní látkou kontrolovaných klinických studií^a
Srovnání s glimepiridem v dvojkombinaci s metforminem (52 týdnů)

Srovnání s glimepiridem v dvojkombinaci s metforminem (52 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrovaný) + metformin (N = 482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA _{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	7,78	7,79	7,83
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-0.01 ^b (-0,11; 0,09)	-0.12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA _{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Tělesná hmotnosti			
Počáteční (průměr) v kg	86,8	86,6	86,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-5.2 ^b (-5.7; -4.7)	-5.7 ^b (-6.2; -5.1)	N/A ^c

Srovnání se sitagliptinem v trojkombinaci s metforminem a sulfonyleureou (52 týdnů)		
	Kanagliflozin 300 mg + metformin a sulfonyleurea (N = 377)	Sitagliptin 100 mg + metformin a sulfonyleurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Počáteční (průměr)	8,12	8,13
Změna od počátku (upravený průměr)	-1,03	-0,66
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	47,6	35,3
Tělesná hmotnost		
Počáteční (průměr) v kg	87,6	89,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,5	0,3
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

^b $p < 0,05$.

^c Neaplikovatelné.

^d $p < 0,001$.

Zvláštní populace

Ve dvou studiích u zvláštních populací (starší pacienti a pacienti s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění) byl kanagliflozin přidán k současně stabilní léčbě diabetu (dieta, monoterapie nebo kombinační terapie).

Starší pacienti

Celkem 714 pacientů ve věku ≥ 55 let až ≤ 80 let (227 pacientů ve věku 65 let až < 75 let a 46 pacientů ve věku 75 let až < 80 let) s nedostatečnou kontrolou glykémie při současné léčbě diabetu (antidiabetika a/nebo dieta a cvičení) se účastnilo dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie trvající 26 týdnů. Ve srovnání s placebem byly pozorovány statisticky významné ($p < 0,001$) změny od počátečního HbA_{1c} u 100 mg jednou denně -0,57 % a u 300 mg jednou denně -0,70 % (viz body 4.2 a 4.8).

Glukóza v plazmě nalačno

Ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích vedla léčba kanagliflozinem v monoterapii nebo jako přídatná léčba k jednomu nebo dvěma antidiabetikům k průměrné změně od výchozího stavu oproti placebo u FPG od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l u kanagliflozinu 100 mg jednou denně a od -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l u kanagliflozinu 300 mg jednou denně. Toto snížení trvalo po dobu léčby a po prvním dni léčby dosáhlo téměř maxima.

Postprandiální glukóza

Při požití smíšené potravy kanagliflozin v monoterapii nebo jako přídatná léčba k jednomu nebo dvěma perorálními antidiabetikům snížil postprandiální glukózu (PPG) od výchozího stavu ve srovnání s placebem o -1,5 mmol/l až -2,7 mmol/l u kanagliflozinu 100 mg jednou denně a o -2,1 mmol/l až -3,5 mmol/l u kanagliflozinu 300 mg jednou denně vzhledem ke snížení koncentrace glukózy před jídlem a snížení výchyly postprandiální glukózy.

Tělesná hmotnost

Kanagliflozin 100 mg a 300 mg jednou denně ve dvojkombinaci nebo trojkombinaci vedl po 26 týdnech ve srovnání s placebem ke statisticky významným snížením procenta tělesné hmotnosti. Ve dvou 52týdenních aktivní látkou kontrolovaných studiích srovnávajících kanagliflozin s glimepiridem a sitagliptinem se udržovala statisticky významná průměrná snížení procenta tělesné hmotnosti u kanagliflozinu 100 mg jednou denně jako přídatné léčby k metforminu -4,2 % a u kanagliflozinu 300 mg jednou denně -4,7 % ve srovnání s kombinací s glimepiridem a metforminem (1,0 %) a -2,5 %

u kanagliflozinu 300 mg jednou denně v kombinaci s metforminem a sulfonylureou srovnávanou se sitagliptinem v kombinaci s metforminem a sulfonylureou (0,3 %).

U podskupiny pacientů (N = 208) z aktivní látkou kontrolované studie s dvojkombinací s metforminem, která podstoupila denzitometrické vyšetření (DXA) a počítačovou tomografii (CT) břicha k vyhodnocení tělesné kompozice, se prokázalo, že přibližně dvě třetiny ztráty tělesné hmotnosti při podávání kanagliflozinu byly způsobeny úbytkem tuku s podobnými ztrátami viscerálního a podkožního tuku. Dvě stě jedenáct (211) pacientů z klinické studie u starších pacientů se účastnilo podstudie, která hodnotila tělesnou kompozici za pomoci DXA analýzy. Prokázalo se, že přibližně dvě třetiny ztráty tělesné hmotnosti spojené s podáváním kanagliflozinu byly ve srovnání s placebem způsobeny úbytkem tuku. V kostní denzitě trabekulárních a kortikálních oblastí nedošlo k významným změnám.

Kardiovaskulární riziko

Byla provedena prospektivní předem specifikovaná metaanalýza nezávisle hodnotící závažné kardiovaskulární příhody z klinických studií fází 2 a 3 u 9 632 pacientů s diabetem typu 2, včetně 4 327 pacientů (44,9 %) s kardiovaskulárním onemocněním nebo s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění, kteří se účastní probíhající kardiovaskulární studie. Poměr rizika pro kanagliflozin oproti kombinaci aktivního a placebového komparátoru pro primární cílový parametr (čas do příhody, kam patřily kardiovaskulární úmrtí, nefatální cévní mozková příhoda, nefatální infarkt myokardu a nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci) byl 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22). Proto se ve srovnání s komparátorem neprokázalo u kanagliflozinu zvýšení kardiovaskulárního rizika. Poměry rizika pro dávky 100 mg a 300 mg jednou denně byly podobné.

Krevní tlak

V analýze čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných studií (N=2 313) vedla léčba kanagliflozinem 100 mg a 300 mg jednou denně k průměrnému snížení systolického krevního tlaku o -3,9 mmHg, resp. -5,3 mmHg ve srovnání s placebem (-0,1 mmHg) a menšímu vlivu na diastolický tlak krve s průměrnou změnou -2,1 mmHg u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, -2,5 mmHg u kanagliflozinu 300 mg jednou denně ve srovnání s placebem (-0,3 mmHg). Ke zřejmému vlivu na srdeční rytmus nedošlo.

Pacienti s počátečním $HbA_{1c} > 10 \%$ až $\leq 12 \%$

Substudie u pacientů s počátečním $HbA_{1c} > 10 \%$ až $\leq 12 \%$ s kanagliflozinem v monoterapii vedla ke snížení HbA_{1c} (neupraveno placebem) od počátečního stavu o -2,13 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, resp. o -2,56 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně.

METFORMIN

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) potvrdila u pacientů s diabetem typu 2 dlouhodobý přínos intenzivní kontroly hladin glukózy v krvi. Analýzou výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem poté, co se dieta jako jediný prostředek léčby neosvědčila, byl zjištěn:

- významný pokles absolutního rizika všech komplikací spojených s diabetem ve skupině pacientů léčených metforminem (29,8 případů/1000 paciento-roků) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 případů/1000 paciento-roků), $p = 0,0023$, a ve srovnání se skupinami pacientů léčených kombinací s deriváty sulfonylmočoviny a inzulinovou monoterapií (40,1 případů/1000 paciento-roků), $p = 0,0034$,
- významný pokles absolutního rizika mortality v souvislosti s diabetem: metformin 7,5 případů/1000 paciento-roků, samotná dieta 12,7 případů/1000 paciento-roků, $p = 0,017$,
- významný pokles absolutního rizika celkové mortality: 13,5 případů/1000 paciento-roků u metforminu ve srovnání s 20,6 případů/1000 paciento-roků u samotné diety ($p = 0,011$) a ve srovnání s 18,9 případů/1000 paciento-roků u skupin a kombinovanou sulfonylmočovinnou a inzulinovou monoterapií ($p = 0,021$),
- významný pokles absolutního rizika infarktu myokardu: u metforminu 11 případů/1000 paciento-roků, u samotné diety 18 případů/1000 paciento-roků ($p = 0,01$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vokanamet u všech podskupin pediatrické populace u diabetu typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

VOKANAMET

Bioekvivalenční studie u zdravých dobrovolníků prokázala, že kombinované tablety Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, a 150 mg/1000 mg jsou bioekvivalentní jako souběžné podávání odpovídajících dávek kanagliflozinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

Podávání přípravku Vokanamet 150 mg/1000 mg s jídlem nevedlo k žádné změně celkové expozice kanagliflozinu. U metforminu nedošlo k žádné změně hodnoty AUC, celková koncentrace metforminu v plazmě však při podávání s jídlem o 16 % poklesla. U obou složek se v ustáleném stavu prodloužila doba do maximální koncentrace v plazmě (u kanagliflozinu 2 hodiny, u metforminu 1 hodina). Tyto změny nejsou pravděpodobně klinicky významné. Protože se metformin doporučuje podávat s jídlem, aby se snížil výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků, doporučuje se i Vokanamet, který obsahuje metformin, užívat s jídlem.

KANAGLIFLOZIN

Farmakokinetiky kanagliflozinu u zdravých dobrovolníků a pacientů s diabetem typu 2 jsou v zásadě podobné. Po perorálním podání jedné dávky 100 mg a 300 mg u zdravých dobrovolníků byl kanagliflozin rychle absorbován a vrcholové koncentrace v plazmě (medián T_{max}) bylo dosaženo 1 hodinu až 2 hodiny po podání dávky. C_{max} v plazmě a AUC kanagliflozinu se zvyšovaly úměrně dávce od 50 mg do 300 mg. Terminální poločas ($t_{1/2}$) (vyjádřený jako průměr $\pm$ standardní odchylka) byl $10,6 \pm 2,13$ hodiny pro dávku 100 mg a $13,1 \pm 3,28$ hodiny pro dávku 300 mg. Rovnovážného stavu bylo dosaženo po 4 dnech až 5 dnech podávání kanagliflozinu jednou denně v dávce 100 mg až 300 mg. Kanagliflozin nevykazuje farmakokinetiku závislou na čase a po opakovaném podání dávek 100 mg a 300 mg se hromadí v plazmě až do 36 %.

Absorpce

Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání kanagliflozinu je přibližně 65 %. Současné podání jídla s vysokým obsahem tuku s kanagliflozinem nemělo vliv na farmakokinetiku kanagliflozinu, proto lze přípravek Vokanamet užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 4.2).

Distribuce

Průměrný distribuční objem (V_d) kanagliflozinu v rovnovážném stavu po jednorázové intravenózní infuzi zdravým dobrovolníkům byl 119 l, což ukazuje na rozsáhlou distribuci do tkání. Kanagliflozin se vysoce váže na bílkoviny plazmy (99 %), zejména na albumin. Vazba na bílkoviny není závislá na koncentraci kanagliflozinu v plazmě. Vazba na bílkoviny se významně nemění u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

Biotransformace

Nejvýznamnější metabolickou cestou kanagliflozinu je O-glukuronidace; kanagliflozin je glukuronidován hlavně UGT1A9 a UGT2B4 na dva inaktivní O-glukuronidové metabolity. (Oxidativní) metabolismus kanagliflozinu zprostředkovaný CYP3A4 je u člověka minimální (přibližně 7 %).

Ve studiích *in vitro* kanagliflozin při vyšších než terapeutických dávkách neinhiboval cytochrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 anebo CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani

neindukoval CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na CYP3A4 (viz bod 4.5).

Eliminace

Po podání jedné perorální dávky [^{14}C] kanagliflozinu zdravým dobrovolníkům se 41,5 %; 7,0 % a 3,2 % podané radioaktivní dávky objevilo ve stolici jako kanagliflozin, hydroxylovaný metabolit a O-glukuronidový metabolit. Enterohepatální cirkulace kanagliflozinu byla zanedbatelná.

Přibližně 33 % podané radioaktivní dávky bylo vyloučeno močí, hlavně jako O-glukuronidové metabolity (30,5 %). Méně než 1 % dávky se vyloučilo močí jako nezměněný kanagliflozin. Renální clearance kanagliflozinu 100 mg a 300 mg byla v rozsahu 1,30 ml/min až 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je látka s nízkou clearance, s průměrnou systémovou clearance u zdravých dobrovolníků po intravenózním podání 192 ml/min.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Otevřená studie s jednorázovým podáním hodnotila farmakokinetiku kanagliflozinu 200 mg u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (klasifikováno pomocí CrCl stanovené Cockcroft-Gaultovou rovnicí) ve srovnání se zdravými jedinci. Tato studie zahrnovala 8 subjektů s normální funkcí ledvin ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$), 8 subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} 50 \text{ ml/min}$ až $< 80 \text{ ml/min}$), 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} 30 \text{ ml/min}$ až $< 50 \text{ ml/min}$) a 8 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) a také 8 subjektů s ESRD na hemodialýze.

C_{max} kanagliflozinu byla mírně zvýšena o 13 %, 29 % a 29 % u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, ale nebyla zvýšena u subjektů na hemodialýze. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky byla AUC kanagliflozinu v plazmě zvýšena o přibližně 17 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, o 63 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 50 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, byla však podobná u subjektů s ESRD a zdravých dobrovolníků.

Kanagliflozin je dialýzou odstraňován zanedbatelně.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s Child-Pugh třídy A (lehkou poruchou funkce jater) byly po jednorázovém podání kanagliflozinu v dávce 300 mg poměry geometrických průměrů C_{max} a AUC_{∞} 107 %, resp. 110 % a u pacientů s Child-Pugh třídy B (středně těžká porucha funkce jater) byly 96 %, resp. 111 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater.

Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky významné.

Starší pacienti (≥ 65 věku)

Věk neměl, podle analýzy farmakokinetiky v populaci, na farmakokinetiku kanagliflozinu klinicky významný vliv (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Studie charakterizující farmakokinetiku kanagliflozinu u pediatrických pacientů nebyly provedeny.

Další zvláštní skupiny populace

Farmakogenetika

UGT1A9 a UGT2B4 podléhají genetickému polymorfismu. Ve sloučené analýze klinických údajů se u jedinců s alelou UGT1A9*1/*3 pozorovalo zvýšené AUC kanagliflozinu o 26 % a u jedinců s alelou UGT2B4*2/*2 pozorovalo zvýšené AUC kanagliflozinu o 18 %. Nepředpokládá se, že tato zvýšení expozice kanagliflozinu jsou klinicky významná. Vliv toho, že je někdo homozygot (UGT1A9*3/*3 $< 0,1$ %), je pravděpodobně výraznější, ale nebyl zkoumán.

Pohlaví, rasa/etnicita nebo body mass index neměly, podle analýzy farmakokinetiky v populaci, klinicky významný vliv na farmakokinetiku kanagliflozinu.

METFORMIN

Absorpce

Po perorálním podání metformin-hydrochloridu je $C_{\max}$ dosaženo zhruba za 2,5 hodiny ($T_{\max}$). Absolutní biologická dostupnost z tablet s obsahem 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu je u zdravých osob přibližně 50-60 %. Po perorálním podání tvoří neabsorbovaný podíl ve stolici 20-30 %.

Absorpce metforminu je po perorálním podání saturační a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární.

Při dodržování doporučených dávek metforminu a dávkovacího režimu se stálých koncentrací v plazmě, které jsou nižší než 1 µg/ml, dosahuje do 24-48 hodin. V kontrolovaných klinických studiích nepřevyšovaly $C_{\max}$ 5 µg/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Potrava snižuje míru absorpce metforminu a mírně ji prodlužuje. Po perorálním podání 850 mg tablety byla zjištěna o 40 % nižší maximální koncentrace v plasmě; pozorováno bylo také snížení AUC o 25 % a prodloužení doby do dosažení maximální koncentrace v plazmě o 35 minut. Klinický význam tohoto poklesu není znám.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Metformin se rozděluje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi je nižší než maximální koncentrace v plazmě a je jí dosaženo přibližně ve stejném čase. Červené krvinky s největší pravděpodobností představují sekundární distribuční prostor. Průměrná hodnota V_d ležela v intervalu 63 – 276 l.

Biotransformace

Metformin se vylučuje močí v nezměněné formě. U člověka nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což ukazuje, že se metformin hydrochlorid vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je zdánlivý terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodin.

Při zhoršení funkcí ledvin se renální clearance snižuje úměrně ke clearance kreatininu a poločas eliminace se tak prodlužuje, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.

Pediatrická populace

Hodnocení jednorázového podání: Po jednorázové dávce 500 mg metformin hydrochloridu vykazovali pediatričtí pacienti stejný farmakokinetický profil jako zdravé dospělé osoby.

Hodnocení vícenásobného podávání: údaje pocházejí z jediné studie. Po opakovaných dávkách 500 mg dvakrát denně po dobu 7 dní poklesla u pediatrických pacientů $C_{\max}$ zhruba o 33 % a AUC_{0-t} přibližně o 40 % v porovnání s dospělými diabetiky, kteří užívali opakovaně dávku 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů. Protože se však dávkování upravuje individuálně podle hladin glukózy v krvi, má tato informace omezený klinický význam.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kanagliflozin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Kanagliflozin neprokázal žádné účinky na fertilitu a časný embryonální vývoj u potkana při expozicích až 19krát vyšších oproti expozicím u člověka při maximální doporučené dávce u člověka (MRHD).

Ve studii sledující embryo-fetální vývoj potkanů byla pozorována opožděná osifikace metatarzálních kostí při systémových expozicích 73násobně a 19násobně vyšší, než jsou klinické expozice při dávkách 100 mg a 300 mg. Není známo, zda může opožděná osifikace charakterizovat účinek kanagliflozinu na vápníkovou homeostázu pozorovanou u dospělých potkanů.

V pre a postnatálních vývojových studiích byl kanagliflozin podáván samicím potkanů od 6. dne březosti do 20. dne laktace, což mělo za následek snížení tělesné hmotnosti u mužského a ženského potomstva při toxických dávkách u matky > 30 mg/kg/den (expozice kanagliflozinu $\geq 5,9$ násobkem expozice u člověka při MHRD). Toxicita matky byla omezena na snížení tělesné hmotnosti.

Studie provedené u mláďat potkanů, kterým byl podáván kanagliflozin ode dne 1 až do dne 90 po narození, nevykazovaly zvýšenou citlivost ve srovnání s účinky, jaké byly pozorovány u dospělých potkanů. Nicméně byla pozorována dilatace ledvinové pánvičky s NOEL (No Observed Effect Level) při expozicích odpovídajících 2,4 - 0,6násobku klinické expozice při dávce 100 mg a 300 mg, která se plně neupravila během 1měsíčního období zotavení. Trvalé poškození ledvinové tkáně u mláďat potkana lze s největší pravděpodobností přičíst snížené schopnosti ledvin potkanů zvládnout kanagliflozinem indukované zvýšení objemu moči, protože funkční dozrávání ledvin u potkanů pokračuje až 6 týdnů věku.

Kanagliflozin nezvyšoval výskyt tumorů u samců a samic myší ve 2leté studii s dávkami 10, 30 a 100 mg/kg. Nejvyšší dávka 100 mg/kg odpovídala až 14násobku klinické dávky 300 mg, založeno na expozici AUC. Kanagliflozin zvyšoval výskyt testikulárních tumorů Leydigových buněk u samců potkanů při všech zkoušených dávkách (10, 30 a 100 mg/kg); nejnižší dávka 10 mg/kg je přibližně 1,5násobkem klinické dávky 300 mg, založeno na expozici AUC. Vyšší dávky kanagliflozinu (100 mg/kg) u samců a samic potkanů zvyšovaly výskyt feochromocytomů a tumorů renálních tubulů. Hladina, při které nebyl pozorován žádný účinek (NOEL), 30 mg/kg/den na základě AUC u feochromocytomů a nádorů renálních tubulů je přibližně 4,5násobkem expozice při denní klinické dávce 300 mg. Na základě předklinických a klinických mechanistických studií se tumory Leydigových buněk, nádory renálních tubulů a feochromocytomy považují za specifické pro potkany. Kanagliflozinem navozené nádory renálních tubulů a feochromocytomy u potkanů byly pravděpodobně způsobeny malabsorpcí sacharidů jako důsledku intestinální inhibiční aktivity SGLT1 ve střevě potkanů způsobené kanagliflozinem; mechanistické klinické studie neprokázaly malabsorpci sacharidů u člověka při dávkách kanagliflozinu až do 2násobku maximální doporučené klinické dávky. Tumory Leydigových buněk jsou spojeny se zvýšením luteinizačního hormonu (LH), což je známý mechanismus tvorby nádorů Leydigových buněk u potkanů. Ve 12týdenní klinické studii se u mužů léčených kanagliflozinem nestimulovaný LH nezvyšoval.

Metformin

Z předklinických údajů získaných v konvenčních studiích bezpečnosti, farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a fertility nevyplývají pro člověka žádná zvláštní rizika.

Posouzení rizik pro životní prostředí: klinické používání léčivých látek obsažených v přípravku Vokanamet, tj. kanagliflozinu a metforminu, by nemělo mít na životní prostředí žádný vliv.

Kanagliflozin/metformin

Ve studii embryonálního vývoje plodu u potkanů způsoboval samotný metformin (300 mg/kg/den) neúplnou až zcela chybějící osifikaci; naproti tomu samotný kanagliflozin (60 mg/kg/den) neměl žádný vliv. Při podávání kanagliflozinu/metforminu v dávkách 60/300 mg/kg/den (hladina expozice byla při dávkách 300/2000 mg u kanagliflozinu 11násobkem a u metforminu 13násobkem klinické expozice) byly účinky v porovnání se samotným metforminem výraznější.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Hypromelóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

50 mg/1000 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E171))
Zlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s bezpečnostním uzávěrem, s natavenou fólií, s vysoušedlem.
Lahvička obsahuje 20 nebo 60 potahovaných tablet.

Velikost balení:

1 x 20 potahovaných tablet
1 x 60 potahovaných tablet
180 (3x60) potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. dubna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje canagliflozin 150 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum, a metformini hydrochloridum 850 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tableta je světle žlutá, ve tvaru tobolky o délce 21 mm, s okamžitým uvolňováním, potahovaná s označením „CM“ na jedné straně a „418“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vokanamet je indikován k léčbě dospělých ve věku od 18 let s diabetes mellitus typu 2 ke zlepšení kontroly glykemie jako doplněk diety a cvičení:

- u pacientů, u kterých není glykemie adekvátně upravena maximální dávkou samotného metforminu,
- u pacientů, kteří užívají maximální povolenou dávku metforminu v kombinaci s dalšími přípravky ke snižování hladiny glukózy včetně inzulínu, pokud tyto kombinace samy glykemií dostatečně nesnižují (dostupné údaje o různých kombinacích viz body 4.4, 4.5 a 5.1).
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací kanagliflozinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávku přípravku Vokanamet ke snižování hladiny glukózy je třeba stanovovat individuálně s ohledem na pacientův současný režim léčby a na účinnost a snášenlivost přípravku; užívat doporučenou denní perorální dávku 100 mg nebo 300 mg kanagliflozinu bez překročení maximální doporučené denní perorální dávky metforminu.

U pacientů, u nichž ani maximální povolená dávka metforminu nezajišťuje dostatečnou kontrolu glykemie

U pacientů, u nichž metformin nezajišťuje dostatečnou kontrolu glykemie, je počáteční doporučená dávka přípravku Vokanamet 50 mg kanagliflozinu dvakrát denně s metforminem v dávce, kterou pacient v současnosti užívá nebo v nejbližší terapeuticky vhodné dávce. U pacientů tolerujících dávku přípravku Vokanamet 50 mg kanagliflozinu, a u nichž je zapotřebí zpřísněná kontrola glykemie, lze dávku přípravku Vokanamet zvýšit na 150 mg kanagliflozinu dvakrát denně (viz dále bod 4.4).

U pacientů, kteří na Vokanamet přecházejí z kombinace samostatných tablet kanagliflozinu a metforminu

U pacientů, kteří na Vokanamet přecházejí z kombinace samostatných tablet kanagliflozinu a metforminu, je třeba léčbu započít s celkovou denní dávkou kanagliflozinu a metforminu, kterou již užívají, případně u metforminu s nejbližší terapeuticky vhodnou dávkou.

Předtím, než je pacient převeden na Vokanamet, je třeba zvážit titraci dávky kanagliflozinu (přidanou k optimální dávce metforminu).

U pacientů, kteří tolerují Vokanamet obsahující 50 mg kanagliflozinu a u nichž je zapotřebí zpřísněná kontrola glykemie, lze zvážit zvýšení dávky na sílu přípravku Vokanamet obsahujícího 150 mg kanagliflozinu.

Opatrnost je třeba při zvýšení dávky přípravku Vokanamet s obsahem kanagliflozinu 50 mg až 150 mg u pacientů ve věku ≥ 75 let, u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním anebo u jiných pacientů, pro které úvodní diuréza indukovaná kanagliflozinem představuje riziko (viz bod 4.4). U pacientů s prokázanou objemovou deplecí se před zahájením léčby přípravkem Vokanamet doporučuje korekce tohoto stavu (viz bod 4.4).

Používá-li se kanagliflozin jako přídatná léčba s inzulinem nebo inzulinovým sekretagogem (např. sulfonylureou), lze zvážit nižší dávku inzulinu nebo inzulinového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz body 4.5 a 4.8).

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Jelikož je metformin eliminován částečně ledvinami a u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, je třeba s rostoucím věkem pacienta vyšší opatrnosti při užívání přípravku Vokanamet. Jako součást prevence laktátové acidózy vyvolané metforminem je třeba zejména u starších pacientů pravidelně kontrolovat funkci ledvin. Je třeba zvážit riziko objemové deplece, které je s užíváním kanagliflozinu spojené (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² až < 90 ml/min/1,73 m² nebo clearance kreatininu (CrCl) 60 ml/min až < 90 ml/min není třeba úprava dávkování.

Vokanamet obsahuje metformin a proto nesmí být používán u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl < 60 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Vokanamet obsahuje metformin a proto se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). U těchto pacientů nejsou s přípravkem Vokanamet žádné klinické zkušenosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Vokanamet se užívá perorálně dvakrát denně s jídlem, čímž se snižují nežádoucí gastrointestinální účinky vyvolávané metforminem. Tablety se polykají celé.

V případě vynechání dávky je třeba, aby si ji pacient vzal, jakmile si vzpomene, pokud se neblíží čas pro další dávku; v takovém případě pacient dávku vynechá a vezme si ji v další pravidelnou dobu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Diabetická ketoacidóza, diabetické prekoma;
- Středně těžká a těžká porucha funkce ledvin (pacienti s $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nebo $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) (viz body 4.2 a 4.4);
- Akutní stavy, které mohou ovlivnit funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok (viz bod 4.4);
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit hypoxii tkání, například: srdeční nebo respirační selhání, nedávno prodělaný infarkt myokardu, šok;
- Porucha funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus (viz body 4.2 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecně

Přípravek Vokanamet nebyl studován u pacientů s diabetem typu 1, a proto se u nich nedoporučuje.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je vzácná, ale závažná (s vysokou mortalitou, pokud není okamžitě zahájena léčba) metabolická komplikace, ke které může dojít v důsledku akumulace metforminu. Dosud známé případy laktátové acidózy u pacientů léčených metforminem se týkaly v první řadě diabetiků se závažným selháním ledvin. Pro snížení incidence laktátové acidózy je třeba vyhodnocovat i jiné doprovodné rizikové faktory, jakými jsou například nedostatečná kontrola diabetu, ketóza, dlouhodobé hladovění, nadměrné požívání alkoholu, porucha funkce jater a stavy související s hypoxií.

Diagnóza

Riziko laktátové acidózy se musí zvážit v případě nespecifických příznaků, jako jsou svalové křeče s poruchami trávení, bolesti břicha a závažná astenie.

Následovat může acidotická dyspnoe, bolest břicha, hypotermie a koma. Diagnostickými laboratorními ukazateli jsou snížené hladiny pH krve, hladina laktátu v plazmě nad 5 mmol/l a zvýšený poměr aniontů a poměr laktát/pyruvát. Při podezření na metabolickou acidózu je třeba léčbu přípravkem ukončit a pacienta ihned hospitalizovat (viz bod 4.9). Lékaři by měli upozornit pacienty na riziko a příznaky laktátové acidózy.

Funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že se metformin vylučuje ledvinami, a kumulace metforminu může vyvolat laktátovou acidózu, je třeba před zahájením léčby stanovit hodnotu eGFR ledvin a clearance kreatininu a tyto hodnoty pak pravidelně monitorovat:

- alespoň jednou ročně u pacientů s normální funkcí
- alespoň dvakrát až čtyřikrát ročně u pacientů s eGFR (clearance kreatininu) na spodní hranici normálního rozmezí a u starších pacientů

U starších pacientů je snížení funkce ledvin časté a asymptomatické. Zvláštní pozornost je třeba v situacích, které by mohly zhoršit funkci ledvin, například zahájení léčby antihypertenzivy nebo diuretiky a při zahájení léčby nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Aplikace jodových kontrastních látek

Intravenózní aplikace jodových kontrastních látek při rentgenologických vyšetřeních může vést k selhání ledvin. To může vyvolat kumulaci metforminu, která může zvýšit riziko laktátové acidózy. Podávání přípravku Vokanamet je třeba před vyšetřením nebo v jeho průběhu přerušit a obnovit až za 48 hodin po vyšetření, a to pouze po ověření normální funkce ledvin (viz bod 4.5).

Chirurgický výkon

Vokanamet obsahuje metformin, proto je třeba léčbu 48 hodin před elektivní operací s celkovou, spinální nebo peridurální anestézií přerušit. Léčbu je možné opět zahájit nejdříve 48 hodin po výkonu nebo po opětovném zahájení perorální výživy, a to pouze po ověření normální funkce ledvin.

Užívání u pacientů s rizikem nežádoucích účinků spojených s objemovou deplecí

Vzhledem k mechanismu účinku kanagliflozin indukuje osmotickou diurézu zvýšením exkrece glukózy močí (UGE = urinary glucose excretion), což může snižovat intravaskulární objem a snižovat krevní tlak (viz bod 5.1). V placebem kontrolovaných klinických studiích s kanagliflozinem byly nežádoucí účinky spojené s objemovou deplecí (např. posturální závrať, ortostatická hypotenze nebo hypotenze) pozorovány častěji u dávky 300 mg a vyskytovaly se častěji v prvních třech měsících léčby (viz bod 4.8).

Opatrnost se vyžaduje u pacientů, u kterých by mohl pokles krevního tlaku vyvolaný kanagliflozinem představovat riziko, např. u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním, pacientů s hypotenzí v anamnéze léčených anihypertenzivou, pacientů užívajících diuretika nebo u starších pacientů (≥ 65 věku) (viz body 4.2 a 4.8).

Během prvních 6 týdnů léčby kanagliflozinem byla většinou pozorována malá průměrná snížení eGFR, z důvodu objemové deplece. U pacientů citlivých k většímu snížení intravaskulárního objemu, jak je popsáno výše, byla někdy pozorována vyšší snížení eGFR ($> 30\%$), která se postupně zlepšila a zřídka vedla k přerušení léčby kanagliflozinem (viz bod 4.8).

Pacienty je nutno poučit, aby hlásili příznaky deplece objemu. Kanagliflozin není doporučen u pacientů užívajících kličková diuretika (viz bod 4.5) nebo s deplecí objemu např. kvůli akutnímu onemocnění (jako je například gastrointestinální onemocnění).

U pacientů léčených kanagliflozinem se v případě situací, které mohou vést k objemové depleci (jako např. onemocnění gastrointestinálního traktu), doporučuje pečlivé monitorování stavu objemu (např. fyzikální vyšetření, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně testů funkce ledvin) a sérových elektrolytů. U pacientů, u kterých vznikne objemová deplece, lze uvážit dočasné přerušení léčby kanagliflozinem, dokud se deplece neupraví. Dojde-li k přerušení podávání, je nutno zvážit častější monitorování glukózy.

Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně kanagliflozinu, byly v klinických studiích a během postmarketingového sledování hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), a to včetně život ohrožujících stavů. V řadě těchto hlášení byly projevy atypické, doprovázené pouze mírně zvýšenou glykemií pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda se DKA objeví s větší pravděpodobností u vyšších dávek kanagliflozinu.

Riziko diabetické ketoacidózy musí být zváženo v případě nespecifických příznaků, jako je nauzea, zvracení, nechutenství, bolesti břicha, nadměrná žízeň, ztížené dýchání, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost. V případě, že se takové příznaky objeví, je nutné pacienty okamžitě vyšetřit na ketoacidózu bez ohledu na hladiny glukózy v krvi.

U pacientů s podezřením na DKA nebo potvrzenou DKA je nutné léčbu inhibitory SGLT2 okamžitě ukončit.

Léčba inhibitory SGLT2 má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkého chirurgického výkonu nebo závažného akutního zdravotního stavu. V obou případech lze po stabilizaci stavu pacienta léčbu inhibitory SGLT2 znovu zahájit.

Před zahájením léčby kanagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze.

Mezi pacienty se zvýšeným rizikem DKA patří pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk (např. pacienti s diabetem 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu nebo pacienti s latentním autoimunním diabetem u dospělých (LADA) nebo pacienti s pankreatitidou v anamnéze), pacienti se zdravotními stavy, které vedou k omezenému příjmu potravy nebo těžké dehydrataci, pacienti se sníženými dávkami inzulínu a pacienti, kteří vyžadují vyšší dávky inzulínu z důvodu akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo nadměrné konzumace alkoholu. U těchto pacientů je třeba podávat inhibitory SGLT2 s opatrností.

Pokud nebyl zjištěn a odstraněn jiný zjevný precipitační faktor DKA, obnovení léčby inhibitory SGLT2 se u pacientů, u kterých se během předchozí léčby inhibitory SGLT2 objevila DKA, nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u pacientů s diabetem 1. typu nebyla dosud stanovena a kanagliflozin se nesmí používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že DKA se u pacientů s diabetem 1. typu léčených inhibitory SGLT2 vyskytuje s frekvencí „časté“.

Zvýšení hematokritu

Během léčby kanagliflozinem bylo pozorováno zvýšení hematokritu (viz bod 4.8), a proto je nutná opatrnost u pacientů s již zvýšeným hematokritem.

Starší pacienti (≥ 65 věku)

U starších pacientů může existovat vyšší riziko deplece objemu, mohou být častěji léčeni diuretiky a mít poruchu funkce ledvin. U pacientů ve věku ≥ 75 let byl hlášen častější výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (např. posturální závratí, ortostatické hypotenze, hypotenze). Dále byla u těchto pacientů hlášena větší snížení eGFR (viz body 4.2 a 4.8).

Genitální mykotické infekce

V souladu s mechanismem inhibice kotransportéru sodíku a glukózy 2 (SGLT2) se zvýšenou exkrecí glukózy močí byly v klinických studiích hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida a balanopostitida (viz bod 4.8). Vyšší pravděpodobnost rozvoje infekce byla u pacientů mužského i ženského pohlaví s anamnézou genitálních mykotických infekcí. Balanitida a balanopostitida se vyskytly primárně u neobřezaných mužských pacientů. Vzácně byla hlášena fimóza a někdy byla provedena obřízka. Většina genitálních mykotických infekcí byla léčena topickými antimykotiky buď předepsanými lékařem, nebo v rámci samoléčby, zatímco léčba přípravkem Vokanamet pokračovala.

Selhání srdce

Zkušenosti se III. třídou NYHA (New York Heart Association) jsou omezené a v klinických hodnoceních s kanagliflozinem nejsou žádné zkušenosti se IV. třídou NYHA.

Laboratorní hodnocení moči

Vzhledem k mechanismu účinku budou mít pacienti užívající kanagliflozin pozitivní test na přítomnost glukózy v moči.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické studie lékových interakcí nebyly u přípravku Vokanamet provedeny, byly však provedeny s jednotlivými léčivými látkami, tj. s kanagliflozinem a metforminem. Současné podávání kanagliflozinu (300 mg jednou denně) a metforminu (2000 mg jednou denně) nemělo na farmakokinetiku kanagliflozinu ani metforminu žádný klinicky významný vliv.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodynamické interakce

Diuretika

Kanagliflozin může zvýšit účinek diuretik a může zvýšit riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Kanagliflozin se nedoporučuje u pacientů, kteří užívají kličková diuretika.

Inzulin a inzulinová sekretagoga

Inzulin a inzulinová sekretagoga, např. deriváty sulfonylurey mohou způsobit hypoglykemii. Ke snížení rizika hypoglykemie může být vhodná nižší dávka inzulínu nebo inzulinové sekretagoga, pokud jsou používány v kombinaci s kanagliflozinem (viz body 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na kanagliflozin

Metabolismus kanagliflozinu probíhá primárně glukuronidovou konjugací zprostředkovanou UDP glukuronosyltranseferázou 1A9 (UGT1A9) a 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin je transportován P-glykoproteinem (P-gp) a BCRP (breast cancer resistance protein).

Induktory UGT enzymů [jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rifampicin, barbituráty, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz] mohou vést ke snížení expozice kanagliflozinu.

Po současném podání kanagliflozinu s rifampicinem (induktorem různých aktivních transportérů a enzymů metabolizujících léčiva), byla pozorována 51% snížení systémové expozice kanagliflozinu (plocha pod křivkou, AUC) a 28% snížení vrcholových koncentrací (C_{max}). Tato snížení expozice kanagliflozinu mohou snižovat účinnost.

Je-li nutno spolu s kanagliflozinem podávat induktory těchto UGT enzymů a transportních bílkovin, je pro zhodnocení odpovědi na kanagliflozin vhodné monitorování kontroly glykemie. V případě, že se induktor těchto UGT enzymů musí podávat spolu s kanagliflozinem, je možno zvážit zvýšení dávky na 150 mg dvakrát denně, pokud pacienti v současnosti tolerují dávku 50 mg dvakrát denně a vyžadují dodatečnou kontrolu glykemie. (viz bod 4.2 a 4.4).

Cholestyramin může potenciálně snižovat expozici kanagliflozinu. Dávka kanagliflozinu se má užívat minimálně 1 hodinu před anebo 4 - 6 hodin po podání sekvestrantu žlučových kyselin k minimalizaci možné interference s jejich absorpcí.

Ve studiích interakcí nebyla farmakokinetika kanagliflozinu ovlivněna metforminem, hydrochlorothiazidem, perorální antikoncepcí (ethinylestradiol a levonorgestrel), cyklosporinem a/nebo probenecidem.

Vliv kanagliflozinu na jiné léčivé přípravky

Digoxin

Kombinace kanagliflozinu 300 mg jednou denně po dobu 7 dní s jednotlivou dávkou digoxinu 0,5 mg následovanou 0,25 mg denně po 6 dní vedla k 20% vzestupu AUC a 36% vzestupu C_{max} digoxinu, pravděpodobně vzhledem k inhibici P-gp. Bylo pozorováno, že kanagliflozin inhiboval P-gp *in vitro*. Pacienty užívající digoxin nebo jiné srdeční glykosidy (např. digitoxin) je nutno příslušně monitorovat.

Dabigatran

Účinek souběžného podávání kanagliflozinu (slabý inhibitor P-gp) na dabigatran etexilát (substrát P-gp) nebyl zkoumán. Vzhledem k tomu, že v přítomnosti kanagliflozinu mohou být zvýšené koncentrace dabigatranu, je potřebné monitorování (pátrání po známkách krvácení nebo anemie), pokud je dabigatran užíván souběžně s kanagliflozinem.

Simvastatin

Kombinace kanagliflozinu 300 mg jednou denně po dobu 6 dní s jednotlivou dávkou simvastatinu (substrátu CYP3A4) 40 mg vedla k 12% vzestupu AUC a 9% vzestupu C_{max} simvastatinu a 18% vzestupu AUC a 26% vzestupu C_{max} kyseliny simvastatinové. Zvýšení expozic simvastatinu a kyseliny simvastatinové nejsou považována za klinicky relevantní.

Inhibici BCRP kanagliflozinu nelze vyloučit na úrovni střeva a může proto dojít ke zvýšení expozice léčivých přípravků transportovaných pomocí BCRP, např. některé statiny jako rosuvastatin a některé léčivé přípravky k léčbě nádorových onemocnění.

Ve studiích interakcí u zdravých dobrovolníků neměl kanagliflozin v rovnovážném stavu klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, perorální antikoncepce (ethinylestradiolu a levonorgestrelu), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorothiazidu nebo warfarinu.

Test na lékovou/laboratorní interferenci

1,5-AG test

Zvýšené vylučování glukózy močí kanagliflozinem může falešně snížit hladiny 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) a učinit měření 1,5-AG nevěrohodným při hodnocení kontroly glykemie. Proto by test 1,5-AG nemel být použit pro hodnocení glykemie u pacientů léčených přípravkem Vokanamet. Pro další informace může být vhodné kontaktovat zvoleného výrobce testu na 1,5-AG.

METFORMIN

Kombinace, které se nedoporučují

Alkohol

Protože přípravek Vokanamet obsahuje metformin, zvyšuje se riziko laktátové acidózy s akutní intoxikací alkoholem (zejména v případě hladovění, podvýživy nebo poruchy funkce jater) (viz bod 4.4). Je třeba se vyvarovat konzumaci alkoholu a léčivých přípravků, které obsahují alkohol.

Jodové kontrastní látky

Intravenózní podání jodových kontrastních látek při rentgenologických vyšetřeních může vyvolat selhání ledvin, vedoucí k akumulaci metforminu a riziku laktátové acidózy. Proto je třeba podávání přípravku Vokanamet před vyšetřením nebo v jeho průběhu přerušit a obnovit až za 48 hodin po vyšetření, a to pouze po ověření normální funkce ledvin (viz bod 4.4).

Kationtové léčivé přípravky

Kationtové léčivé přípravky, které jsou eliminovány renální tubulární sekrecí (například cimetidin), mohou s metforminem kompetitivně interagovat o společné renální tubulární transportní systémy. Studie se sedmi normálními zdravými dobrovolníky ukázala, že cimetidin podávaný v dávkách 400 mg dvakrát denně zvyšuje AUC metforminu o 50 % a C_{max} o 81 %. Proto je třeba při současném podávání kationtových léčivých přípravků eliminovaných renální tubulární sekrecí zvážit pečlivé sledování hodnot glykemie, úpravu dávky v rámci doporučeného dávkování a změny v léčbě diabetu (viz body 4.4 a 5.1).

Kombinace vyžadující zvláštní opatření při užívání

Glukokortikoidy (podávané systémově i lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemickou aktivitu. Pacienta je třeba informovat a je třeba častěji sledovat hladinu glukózy v krvi, zejména na počátku léčby těmito přípravky. V případě nutnosti je třeba dávku léčivého přípravku

snižujícího hladinu glukózy upravit v průběhu současné léčby dalšími léčivými přípravky a po jejím ukončení.

Diuretika (zejména kličková), která mohou snižovat funkci ledvin, zvyšují riziko laktátové acidózy vyvolané metforminem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje týkající se použití kanagliflozinu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Omezená data o užívání metforminu v těhotenství nevykazují zvýšené riziko vrozených vad. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky metforminu na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo na postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Vokanamet nemá být užíván během těhotenství. Při zjištění těhotenství má být léčba přípravkem Vokanamet přerušena.

Kojení

Nebyly provedeny žádné studie na kojících samicích s kombinací léčivých látek přípravku Vokanamet. Není známo, zda se kanagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování kanagliflozinu/metabolitů do mléka, jakož i farmakologicky zprostředkované účinky u kojených mláďat a mladých potkanů vystavených kanagliflozinu (viz bod 5.3). Metformin je vylučován do mateřského mléka v malých množstvích. Proto nelze riziko pro novorozence/kojence vyloučit. Vokanamet se nemá používat při kojení.

Fertilita

Vliv přípravku Vokanamet na fertilitu u člověka nebyl studován. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vokanamet nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je však nutno upozornit na riziko hypoglykemie, zejména pokud je Vokanamet užíván jako přídatná léčba v kombinaci s inzulinem nebo inzulínovým sekretagogem, a na zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu, jako je posturální závrať (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

KANAGLIFLOZIN

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost kanagliflozinu byla hodnocena u 10 285 pacientů s diabetem typu 2, z nichž 5 151 bylo léčeno kanagliflozinem v kombinaci s metforminem. Dále byla provedena 18týdenní dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze 2 s dávkováním (kanagliflozin 50 mg nebo 150 mg jako přídatná léčba k metforminu 500 mg) dvakrát denně u 279 pacientů, z nichž 186 pacientů bylo léčeno kanagliflozinem jako přídatnou léčbou k metforminu.

Primární hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti bylo provedeno pomocí souhrnné analýzy (n = 2 313) čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných klinických studií (monoterapie a přídatná léčba k metforminu, metforminu a sulfonyluree a metforminu a pioglitazonu). Nejčastěji hlášenými

nežádoucími účinky během léčby byly hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo sulfonylureou, vulvovaginální kandidóza, infekce močových cest a polyurie nebo polakisurie (tj. časté močení). Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby u $\geq 0,5$ % ze všech pacientů léčených kanagliflozinem v těchto studiích byly vulvovaginální kandidóza (0,7 % pacientek) a balanitida nebo balanopostitida (0,5 % pacientů). K posouzení hlášených nežádoucích účinků a pro identifikaci nežádoucích účinků byly provedeny další analýzy bezpečnosti (zahrnující dlouhodobé údaje) z celého programu s kanagliflozinem (placebem a aktivní látkou kontrolované studie) (viz tabulka 1) (viz body 4.2 a 4.4).

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 vycházejí ze souhrnné analýzy čtyř výše uvedených 26týdenních placebem kontrolovaných studií ($n = 2\,313$). Nežádoucí účinky hlášené z celosvětového postmarketingového používání jsou taktéž uvedeny v této tabulce. Nežádoucí účinky jsou v tabulce seřazeny podle četnosti a třídy orgánových systémů. Kategorie četnosti jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků (MedDRA) z placebem kontrolovaných studií^a a z postmarketingových zkušeností

<i>Třída orgánových systémů</i>	Nežádoucí účinek
Frekvence	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Velmi časté	Hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo sulfonylureou
Méně časté	Dehydratace*
Vzácné	Diabetická ketoacidóza**
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Méně časté	Posturální závrat*, synkopa*
<i>Cévní poruchy</i>	
Méně časté	Hypotenze*, ortostatická hypotenze*
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	Zácpa, žízeň ^b , nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Méně časté	Vyrážka ^c , kopřivka
Není známo	Angioedém ^d
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
Méně časté	Zlomeniny kostí ^e
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Časté	Polyurie nebo polakisurie ^f , infekce močových cest (pyelonefritida a uroseps byly nahlášeny během postmarketingového sledování)
Méně časté	Renální selhání ledvin (zejména v souvislosti s deplecí objemu)
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
Velmi časté	Vulvovaginální kandidóza***, ^g
Časté	Balanitida nebo balanopostitida***, ^h
<i>Vyšetření</i>	
Časté	Dyslipidemie ⁱ , zvýšení hematokritu*** ^j

Méně časté	Zvýšené hladiny kreatininu v krvi ^{**k} , zvýšené hladiny urey v krvi ^{**l} , zvýšené hladiny draslíku v krvi ^{**m} , zvýšení hladiny fosfátů v krvi ⁿ
------------	--

* Spojené s deplecí objemu; viz bod 4.4.

** Viz bod 4.4.

- a Profil údajů o bezpečnosti z jednotlivých pivotních studií (včetně studií u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, starších pacientů [≥ 55 let věku až ≤ 80 let věku]; pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem) byl většinou konzistentní s nežádoucími účinky uvedenými v této tabulce.
- b Žízeň zahrnuje pojmy žízeň, sucho v ústech a polydipsie.
- c Vyrážka zahrnuje pojmy erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, pustulózní vyrážka a vezikulární vyrážka.
- d Z postmarketingových zkušeností s kanagliflozinem.
- e Zlomeniny kostí byly hlášeny u 0,7% a 0,6% u kanagliflozinu 100 mg a 300 mg, ve srovnání s 0,3% u placeba. Více informací viz odstavec níže o zlomeninách kostí.
- f Polyurie nebo polakisurie zahrnují pojmy polyurie, polakisurie, nucení na močení, nykturie a zvýšení objemu moči.
- g Vulvovaginální kandidóza zahrnuje pojmy vulvovaginální kandidóza, vulvovaginální mykotická infekce, vulvovaginitida, vaginální infekce, vulvitida a genitální mykotická infekce.
- h Balanitida nebo balanopostitida zahrnují pojmy balanitida, balanopostitida, kandidózní balanitida a genitální mykotická infekce.
- i Průměrné procentuální zvýšení proti počáteční hodnotě bylo pro kanagliflozin 100 mg a 300 g v porovnání s placebem následující: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % versus 0,9 %; HDL cholesterol 9,4 % a 10,3 % versus 4,0 %; LDL cholesterol 5,7 % a 9,3 % versus 1,3 %; non HDL cholesterol 2,2 % a 4,4 % versus 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % versus 7,6 %.
- j Průměrné změny proti počáteční hodnotě hematokritu byly 2,4 % a 2,5 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,0 % pro placebo.
- k Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě kreatininu byly 2,8 % a 4,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.
- l Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě dusíku močoviny v krvi byly 17,1 % a 18,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 2,7 % pro placebo.
- m Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě draslíku v krvi byly 0,5 % a 1,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,6 % pro placebo.
- n Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě fosfátů v krvi byly 3,6 % a 5,1% pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s deplecí objemu

V souhrnné analýze čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných studií byla incidence všech nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (posturální závrat', ortostatická hypotenze, hypotenze, dehydratace a synkopa) 1,2 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 1,3 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně a 1,1 % u placeba. Četnost při léčbě kanagliflozinem ve dvou aktivně kontrolovaných studiích byla podobná komparátoru.

V cílené kardiovaskulární studii, která většinou zahrnovala starší pacienty s vyšší četností komplikací souvisejících s diabetem, byla incidence nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu 2,8 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 4,6 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně a 1,9 % u placeba.

K posouzení rizikových faktorů těchto nežádoucích účinků byla provedena větší souhrnná analýza ($n = 9\,439$) u pacientů z osmi kontrolovaných studií fáze 3, které zahrnovaly obě dávky kanagliflozinu. Podle této souhrnné analýzy měli vyšší četnost těchto nežádoucích účinků pacienti na kličkových diureticích, pacienti s eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² a pacienti ve věku ≥ 75 let. U pacientů na kličkových diureticích byla četnost 3,2 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,8 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně oproti kontrolní skupině, kde byla 4,7 %. U pacientů s eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl 30 až < 60 mL/min byla četnost 4,8 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,1 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně oproti kontrolní skupině, kde byla 2,6 %. U pacientů ve věku ≥ 75 let byla četnost 4,9 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,7 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně oproti kontrolní skupině, kde byla 2,6 % (viz body 4.2 a 4.4).

V cílené kardiovaskulární studii a větší souhrnné analýze nebyl výskyt ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu a závažných nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu u kanagliflozinu zvýšený.

Hypoglykemie u přídatné léčby s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy

Frekvence hypoglykemie byla při použití v monoterapii nebo jako přídatné léčby k metforminu nízká (< 4 %) v léčebných skupinách včetně placeba. Při kombinaci s inzulinem byla hypoglykemie pozorována u 49,3 %, 48,2 % a 36,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem a závažná hypoglykemie se vyskytla u 1,8 %, 2,7 % a 2,5 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem. Při kombinaci se sulfonylureou byla hypoglykemie pozorována u 4,1 %, 12,5 % a 5,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem (viz body 4.2 a 4.5).

Genitální mykotické infekce

Vulvovaginální kandidóza (včetně vulvovaginitidy a vulvovaginální mykotické infekce) byla hlášena u 10,4 % pacientek léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně a u 11,4 % pacientek léčených kanagliflozinem 300 mg jednou denně ve srovnání s 3,2 % u pacientek dostávajících placebo. Většina hlášení vulvovaginální kandidózy se vyskytla během prvních čtyř měsíců léčby kanagliflozinem. Mezi pacientkami užívajícími kanagliflozin se u 2,3 % vyskytla více než jedna infekce. Celkem 0,7 % všech pacientek ukončilo léčbu kanagliflozinem kvůli vulvovaginální kandidóze (viz bod 4.4).

Kandidová balanitida nebo balanopostitida byly hlášeny u 4,2 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, u 3,7 % pacientů léčených kanagliflozinem 300 mg jednou denně ve srovnání s 0,6 % u pacientů dostávajících placebo. Mezi pacienty užívajícími kanagliflozin se u 0,9 % vyskytla více než jedna infekce. Celkem 0,5 % všech pacientů ukončilo léčbu kanagliflozinem kvůli balanitidě nebo balanopostitidě. Vzácně byla hlášena fimóza; někdy byla provedena obřízka (viz bod 4.4).

Infekce močových cest

Infekce močových cest byly častěji hlášeny u kanagliflozinu 100 mg a 300 mg (5,9 % versus 4,3 %) ve srovnání s 4,0 % u placeba. Většina infekcí byla lehká až středně závažná bez jakéhokoli zvýšení výskytu závažných nežádoucích účinků. Pacienti odpovídali na standardní léčbu a pokračovali v léčbě kanagliflozinem.

Zlomeniny kostí

V kardiovaskulární studii s 4 327 pacienty se známým nebo zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění byla incidence kostních zlomenin 1,6; 1,6 a 1,1 na 100 pacientoroků při expozici kanagliflozinem 100 g, kanagliflozinu 300 mg, respektive placebem, s nepříznivou bilancí fraktur, které se vyskytly do 26 týdnů od počátku léčby. V jiné studii s diabetes mellitus typu II s kanagliflozinem, která zahrnovala univerzální populaci s diabetem v přibližném počtu 5 800 pacientů, nebyl zjištěn rozdíl v riziku fraktur spojených s kontrolami. Po 104 týdnech léčby, kanagliflozin neměl nežádoucí vliv na minerální hustotu kostí.

Zvláštní populace

Starší osoby (ve věku ≥ 65)

Ve sloučené analýze osmi placebem kontrolovaných a aktivní látkou kontrolovaných klinických studií byl bezpečnostní profil u starších pacientů celkově podobný profilu u mladších pacientů. Pacienti ve věku ≥ 75 let měli vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (jako posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze) s incidencí 4,9 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,7 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně, resp. 2,6 % v kontrolní skupině. Snížení eGFR (-3,6 % a -5,2 %) byla hlášena u kanagliflozinu 100 mg, resp. 300 mg ve srovnání s placebovou kontrolní skupinou (-3,0 %) (viz body 4.2 a 4.4).

Metformin

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky dle členění do tříd orgánových systémů a četností, které byly hlášeny u pacientů, kterým byl podáván metformin v monoterapii, a které se nevyskytovaly u pacientů, kteří dostávali kanagliflozin. Údaje o četnosti výskytu vycházejí z informací dostupných v souhrnu údajů o přípravku pro metformin.

Tabulka 2: Četnosti nežádoucích účinků metforminu zjištěné z klinické studie a z údajů získaných po uvedení přípravku na trh

<i>Třída orgánových systémů</i> Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Velmi vzácné	Laktátová acidóza, deficit vitamínu B ₁₂ ^a
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Poruchy chuti
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté	Gastrointestinální příznaky ^b
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Velmi vzácné	Erytém, pruritus, urtikarie
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Velmi vzácné	Abnormální testy jaterních funkcí, hepatitida

^a Dlouhodobá léčba metforminem je spojena s poklesem absorpce vitamínu B₁₂, což ve velmi vzácných případech může vést ke klinicky významnému deficitu tohoto vitamínu (a například k megaloblastické anemii).

^b Gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a nechutenství, se projevují nejčastěji v počáteční fázi léčby a většinou odezní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Kanagliflozin

Jednotlivé dávky kanagliflozinu až do 1 600 mg u zdravých dobrovolníků a kanagliflozin 300 mg dvakrát denně po 12 týdnů u pacientů s diabetem typu 2 byly většinou dobře snášeny.

Metformin

Hypoglykemie nebyla pozorována v dávkách metformin hydrochloridu do 85 g, nicméně se za těchto podmínek vyskytla laktátová acidóza. Výrazné předávkování metforminem nebo průvodní rizikové faktory mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je naléhavý zdravotní stav, který vyžaduje hospitalizaci pacienta. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

Léčba

V případě předávkování přípravkem Vokanamet je vhodné aplikovat obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit neabsorbovaný přípravek z gastrointestinálního traktu, zahájit klinické sledování a klinická opatření jak vyžaduje pacientův klinický stav. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza. Kanagliflozin byl nepatrně odstraněn během 4hodinové hemodialýzy. Neočekává se, že by byl kanagliflozin dialyzovatelný pomocí peritoneální dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky používané k léčbě diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD16

Mechanismus účinku

Přípravek Vokanamet obsahuje dvě perorální léčivé látky snižující hladinu glukózy, které působí různými a komplementárními mechanismy účinku ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem typu 2: kanagliflozin, inhibitor přenašeče SGLT2, a metformin-hydrochlorid, který spadá do skupiny biguanidů.

KANAGLIFLOZIN

Přenašeč SGLT2 exprimovaný v proximálních ledvinových tubulech je odpovědný za většinu reabsorpce filtrované glukózy z nitra tubulů. U pacientů s diabetem se ukázala zvýšená renální reabsorpce glukózy, což může přispívat k trvale zvýšeným koncentracím glukózy v krvi. Kanagliflozin je perorálně účinný inhibitor SGLT2. Inhibicí SGLT2 snižuje kanagliflozin reabsorpci filtrované glukózy a snižuje renální práh pro glukózu (RT_G) a tím u pacientů s diabetem typu 2 zvyšuje mechanismem nezávislým na inzulinu UGE a snižuje zvýšené koncentrace glukózy v plazmě. Zvýšení UGE způsobené inhibicí SGLT2 vede také k osmotické diuréze s diuretickým účinkem vedoucím ke snížení systolického tlaku krve; výsledkem zvýšení UGE je úbytek kalorií a tím snížení tělesné hmotnosti, což bylo prokázáno ve studiích u pacientů s diabetem typu 2.

Účinek kanagliflozinu zvyšovat UGE přímým snížením hladiny glukózy v plazmě je nezávislý na inzulinu. V klinických studiích s kanagliflozinem bylo pozorováno zlepšení posouzení homeostatického modelu pro funkci beta-buněk (HOMA beta-cell) a zlepšení sekrece inzulinu beta-buňkami po zátěži smíšenou potravou.

Ve studiích fáze 3 vedlo podání kanagliflozinu 300 mg jednou denně před jídlem k většímu snížení postprandiální glukózy, než bylo pozorováno u dávky 100 mg jednou denně. Tento účinek 300 mg dávky kanagliflozinu může být částečně způsoben lokální inhibicí střevního SGLT1 (důležitý transportér glukózy ve střevě) spojenou s přechodně vyšší koncentrací kanagliflozinu uvnitř střeva před absorpcí léčivého přípravku (kanagliflozin je slabě účinným inhibitorem přenašeče SGLT1). Studie neprokázaly malabsorpci glukózy způsobenou kanagliflozinem.

METFORMIN

Metformin je biguanid s antihyperglykemickým účinkem, který snižuje bazální i postprandiální hladinu glukózy v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulinu, a proto nezpůsobuje hypoglykemii.

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- ve svalech zvýšením citlivosti na inzulin, zlepšením periferní absorpce a využití glukózy,
- prodlevou absorpce glukózy ve střevech.

Působením na glykogensyntázu stimuluje metformin intracelulární syntézu glykogenu. Zvyšuje transportní kapacitu membránových přenašečů glukózy GLUT-1 a GLUT-4.

Metformin u člověka příznivě ovlivňuje metabolismus tuků, nezávisle na jeho vlivu na glykemii. Kontrolované střednědobé nebo dlouhodobé klinické studie při používání terapeutických dávek ukázaly, že metformin snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDLC i triglyceridů.

Farmakodynamické účinky kanagliflozinu

Po jednotlivé dávce i opakovaných perorálních dávkách kanagliflozinu pacientům s diabetem typu 2 byla pozorována na dávce závislá snížení RT_G a zvýšení UGE. Od výchozí hodnoty RT_G přibližně 13 mmol/l byla u dávky 300 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 pozorována ve studiích fáze 1 maximální suprese průměrné 24hodinového RT_G na přibližně 4 mmol/l až 5 mmol/l, což ukazuje na nízké riziko u hypoglykemie navozené léčbou. U pacientů s diabetem typu 2, kterým bylo ve studiích fáze 1 podáváno 100 nebo 300 mg kanagliflozinu jednou denně v rozsahu 77 g/den až 119 g/den vedlo snížení RT_G ke zvýšení UGE; pozorované UGE odpovídá úbytku 308 kcal/den až 476 kcal/den. Snížení RT_G a zvýšení UGE byla u pacientů s diabetem typu 2 trvalá během 26týdenního období podávání. Byla pozorována střední zvýšení (většinou < 400 ml až 500 ml) denního objemu moči, která se udržela během sedmi dní podávání. Vylučování kyseliny močové močí bylo při podávání kanagliflozinu přechodně zvýšeno (zvýšení o 19 % ve srovnání s počátečním stavem 1. den a pokles na 6 % ve 2. dni a na 1 % ve 13. dni). To bylo provázeno trvalým snížením koncentrací kyseliny močové v séru o přibližně 20 %.

Klinická účinnost a bezpečnost

Souběžné podávání kanagliflozinu a metforminu bylo studováno u pacientů s diabetem typu 2, u kterých nedošlo k dostatečné kontrole glykemie podávání metforminu samotného nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy.

S přípravkem Vokanamet nebyly provedeny žádné klinické studie účinnosti, avšak na zdravých dobrovolnících byla prokázána bioekvivalence mezi přípravkem Vokanamet a kanagliflozinem a metforminem podávanými souběžně v samostatných tabletách.

KANAGLIFLOZIN

V devíti dvojitě zaslepených kontrolovaných klinických studiích účinnosti a bezpečnosti provedených k posouzení klinické účinnosti a bezpečnosti bylo hodnoceno celkem 10,285 pacientů s diabetem typu 2, z nichž 5 151 bylo léčeno kanagliflozinem v kombinaci s metforminem. Rozdělení podle rasy bylo 72 % bělochů, 16 % asiátů, 4 % černochů a 8 % ostatní skupiny. 16 % pacientů byli hispánci. Přibližně 58 % pacientů byli muži. Průměrný věk pacientů byl 59,6 let (rozpětí 21 let až 96 let); 3 082 pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 510 pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. 58 % pacientů mělo body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebem kontrolované studie

Kanagliflozin byl hodnocen jako monoterapie, ve dvojkombinaci s metforminem, ve dvojkombinaci se sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a pioglitazonem a jako přídatná léčba s inzulinem (tabulka 3). Celkově poskytl kanagliflozin klinicky a statisticky významné ($p < 0,001$) výsledky ve srovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), v procentu pacientů, kteří dosáhli $HbA_{1c} < 7$ %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve 2hodinové postprandiální glukóze (PPG). Dále byla ve srovnání s placebem pozorována snížení tělesné hmotnosti a systolického tlaku krve.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií^a

Dvojkombinace s metforminem (26 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	7,94	7,95	7,96
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,79	-0,94	-0,17
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	88,7	85,4	86,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trojkombinace s metforminem a sulfonylureou (26 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin a sulfonylurea		Placebo + metformin a sulfonylurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,13	8,13	8,12
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90;-0,52)	-0,92 ^b (-1,11;-0,73)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	93,5	93,5	90,8
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1;-0,7)	-2,0 ^b (-2,7;-1,3)	N/A ^c
Doplňková léčba s inzulinem^d (18 týdnů)			
	Kanagliflozin + inzulin		Placebo + inzulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,33	8,27	8,20
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	96,9	96,7	97,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

^b p < 0,001 ve srovnání s placebem.

^c Neaplikovatelné.

^d Kanagliflozin jako přídatná léčba k inzulinu (s dalším antidiabetikem nebo bez něj).

Navíc ke studiím popsaným výše byly výsledky glykemické účinnosti v 18týdenní substudii s dvojkombinací se sulfonylureou a v 26týdenní studii s trojkombinací s metforminem a pioglitazonem v podstatě srovnatelné s výsledky dosaženými v dalších studiích.

Jednoúčelová studie prokázala, že souběžné podávání kanagliflozinu 50 mg a 150 mg dávkovaného dvakrát denně v dvojkombinaci s metforminem vede ke klinicky i statisticky významným výsledkům v porovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně HbA_{1c}, v procentu pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7 %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve snížení tělesné hmotnosti, jak je ukázáno v tabulce 4.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií s kanagliflozinem podávaným dvakrát denně^a

	Kanagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg dvakrát denně (N=93)	150 mg dvakrát denně (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	7,63	7,53	7,66
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,45	-0,61	-0,01
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	90,59	90,44	90,37
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,8	-3,2	-0,6
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii.

^b $p < 0,001$ ve srovnání s placebem.

^c Neaplikovatelné.

^d $p=0.013$ ve srovnání s placebem.

Aktivní látkou kontrolované studie

Kanagliflozin byl srovnáván s glimepiridem jakou součást dvojkombinace s metforminem a porovnáván se sitagliptinem jakou součást trojkombinace s metforminem a sulfonyleureou (tabulka 5). Kanagliflozin 100 mg ve dvojkombinaci s metforminem poskytl podobné snížení HbA_{1c} od počátečních hodnot a 300 mg poskytlo vyšší snížení ($p < 0,05$) HbA_{1c} ve srovnání s glimepiridem, takže byla prokázána noninferiorita. U menšího podílu pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně (5,6 %) a kanagliflozinem 300 mg jednou denně (4,9 %) se během 52 týdnů léčby vyskytla alespoň jedna epizoda/příhoda hypoglykemie ve srovnání se skupinou léčenou glimepiridem (34,2 %). Ve studii srovnávající kanagliflozin 300 mg se sitagliptinem 100 mg v trojkombinaci s metforminem a sulfonyleureou se u kanagliflozinu prokázala noninferiorita ($p < 0,05$) a vyšší ($p < 0,05$) snížení HbA_{1c} ve srovnání se sitagliptinem. Výskyt epizod/příhod hypoglykemie u kanagliflozinu 300 mg jednou denně byl 40,7 % a u sitagliptinu 100 mg 43,2 %. Byla pozorována významná zlepšení tělesné hmotnosti a snížení systolického tlaku krve ve srovnání jak s glimepiridem tak i sitagliptinem.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti z aktivní látkou kontrolovaných klinických studií^a
Srovnání s glimepiridem v dvojkombinaci s metforminem (52 týdnů)

Srovnání s glimepiridem v dvojkombinaci s metforminem (52 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrovaný) + metformin (N = 482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA _{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	7,78	7,79	7,83
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-0.01 ^b (-0,11; 0,09)	-0.12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA _{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Tělesná hmotnosti			
Počáteční (průměr) v kg	86,8	86,6	86,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-5.2 ^b (-5.7; -4.7)	-5.7 ^b (-6.2; -5.1)	N/A ^c

Srovnání se sitagliptinem v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou (52 týdnů)		
	Kanagliflozin 300 mg + metformin a sulfonylurea (N = 377)	Sitagliptin 100 mg + metformin a sulfonylurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Počáteční (průměr)	8,12	8,13
Změna od počátku (upravený průměr)	-1,03	-0,66
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	47,6	35,3
Tělesná hmotnost		
Počáteční (průměr) v kg	87,6	89,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,5	0,3
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

^b $p < 0,05$.

^c Neaplikovatelné.

^d $p < 0,001$.

Zvláštní populace

Ve dvou studiích u zvláštních populací (starší pacienti a pacienti s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění) byl kanagliflozin přidán k současně stabilní léčbě diabetu (dieta, monoterapie nebo kombinační terapie).

Starší pacienti

Celkem 714 pacientů ve věku ≥ 55 let až ≤ 80 let (227 pacientů ve věku 65 let až < 75 let a 46 pacientů ve věku 75 let až < 80 let) s nedostatečnou kontrolou glykémie při současné léčbě diabetu (antidiabetika a/nebo dieta a cvičení) se účastnilo dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie trvající 26 týdnů. Ve srovnání s placebem byly pozorovány statisticky významné ($p < 0,001$) změny od počátečního HbA_{1c} u 100 mg jednou denně -0,57 % a u 300 mg jednou denně -0,70 % (viz body 4.2 a 4.8).

Glukóza v plazmě nalačno

Ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích vedla léčba kanagliflozinem v monoterapii nebo jako přídatná léčba k jednomu nebo dvěma antidiabetikům k průměrné změně od výchozího stavu oproti placebo u FPG od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l u kanagliflozinu 100 mg jednou denně a od -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l u kanagliflozinu 300 mg jednou denně. Toto snížení trvalo po dobu léčby a po prvním dni léčby dosáhlo téměř maxima.

Postprandiální glukóza

Při požití smíšené potravy kanagliflozin v monoterapii nebo jako přídatná léčba k jednomu nebo dvěma perorálním antidiabetikům snížil postprandiální glukózu (PPG) od výchozího stavu ve srovnání s placebem o -1,5 mmol/l až -2,7 mmol/l u kanagliflozinu 100 mg jednou denně a o -2,1 mmol/l až -3,5 mmol/l u kanagliflozinu 300 mg jednou denně vzhledem ke snížení koncentrace glukózy před jídlem a snížení výchyly postprandiální glukózy.

Tělesná hmotnost

Kanagliflozin 100 mg a 300 mg jednou denně ve dvojkombinaci nebo trojkombinaci vedl po 26 týdnech ve srovnání s placebem ke statisticky významným snížením procenta tělesné hmotnosti. Ve dvou 52týdenních aktivní látkou kontrolovaných studiích srovnávajících kanagliflozin s glimepiridem a sitagliptinem se udržovala statisticky významná průměrná snížení procenta tělesné hmotnosti u kanagliflozinu 100 mg jednou denně jako přídatné léčby k metforminu -4,2 % a u kanagliflozinu 300 mg jednou denně -4,7 % ve srovnání s kombinací s glimepiridem a metforminem (1,0 %) a -2,5 %

u kanagliflozinu 300 mg jednou denně v kombinaci s metforminem a sulfonylureou srovnávanou se sitagliptinem v kombinaci s metforminem a sulfonylureou (0,3 %).

U podskupiny pacientů (N = 208) z aktivní látkou kontrolované studie s dvojkombinací s metforminem, která podstoupila denzitometrické vyšetření (DXA) a počítačovou tomografii (CT) břicha k vyhodnocení tělesné kompozice, se prokázalo, že přibližně dvě třetiny ztráty tělesné hmotnosti při podávání kanagliflozinu byly způsobeny úbytkem tuku s podobnými ztrátami viscerálního a podkožního tuku. Dvě stě jedenáct (211) pacientů z klinické studie u starších pacientů se účastnilo podstudie, která hodnotila tělesnou kompozici za pomoci DXA analýzy. Prokázalo se, že přibližně dvě třetiny ztráty tělesné hmotnosti spojené s podáváním kanagliflozinu byly ve srovnání s placebem způsobeny úbytkem tuku. V kostní denzitě trabekulárních a kortikálních oblastí nedošlo k významným změnám.

Kardiovaskulární riziko

Byla provedena prospektivní předem specifikovaná metaanalýza nezávisle hodnotící závažné kardiovaskulární příhody z klinických studií fází 2 a 3 u 9 632 pacientů s diabetem typu 2, včetně 4 327 pacientů (44,9 %) s kardiovaskulárním onemocněním nebo s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění, kteří se účastní probíhající kardiovaskulární studie. Poměr rizika pro kanagliflozin oproti kombinaci aktivního a placebového komparátoru pro primární cílový parametr (čas do příhody, kam patřily kardiovaskulární úmrtí, nefatální cévní mozková příhoda, nefatální infarkt myokardu a nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci) byl 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22). Proto se ve srovnání s komparátorem neprokázalo u kanagliflozinu zvýšení kardiovaskulárního rizika. Poměry rizika pro dávky 100 mg a 300 mg jednou denně byly podobné.

Krevní tlak

V analýze čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných studiích (N=2 313) vedla léčba kanagliflozinem 100 mg a 300 mg jednou denně k průměrnému snížení systolického krevního tlaku o -3,9 mmHg, resp. -5,3 mmHg ve srovnání s placebem (-0,1 mmHg) a menšímu vlivu na diastolický tlak krve s průměrnou změnou -2,1 mmHg u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, -2,5 mmHg u kanagliflozinu 300 mg jednou denně ve srovnání s placebem (-0,3 mmHg). Ke zřejmému vlivu na srdeční rytmus nedošlo.

Pacienti s počátečním $HbA_{1c} > 10 \%$ až $\leq 12 \%$

Substudie u pacientů s počátečním $HbA_{1c} > 10 \%$ až $\leq 12 \%$ s kanagliflozinem v monoterapii vedla ke snížení HbA_{1c} (neupraveno placebem) od počátečního stavu o -2,13 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, resp. o -2,56 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně.

METFORMIN

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) potvrdila u pacientů s diabetem typu 2 dlouhodobý přínos intenzivní kontroly hladin glukózy v krvi. Analýzou výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem poté, co se dieta jako jediný prostředek léčby neosvědčila, byl zjištěn:

- významný pokles absolutního rizika všech komplikací spojených s diabetem ve skupině pacientů léčených metforminem (29,8 případů/1000 paciento-roků) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 případů/1000 paciento-roků), $p = 0,0023$, a ve srovnání se skupinami pacientů léčených kombinací s deriváty sulfonylmočoviny a inzulinovou monoterapií (40,1 případů/1000 paciento-roků), $p = 0,0034$,
- významný pokles absolutního rizika mortality v souvislosti s diabetem: metformin 7,5 případů/1000 paciento-roků, samotná dieta 12,7 případů/1000 paciento-roků, $p = 0,017$,
- významný pokles absolutního rizika celkové mortality: 13,5 případů/1000 paciento-roků u metforminu ve srovnání s 20,6 případů/1000 paciento-roků u samotné diety ($p = 0,011$) a ve srovnání s 18,9 případů/1000 paciento-roků u skupin a kombinovanou sulfonylmočovinnou a inzulinovou monoterapií ($p = 0,021$),
- významný pokles absolutního rizika infarktu myokardu: u metforminu 11 případů/1000 paciento-roků, u samotné diety 18 případů/1000 paciento-roků ($p = 0,01$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vokanamet u všech podskupin pediatrické populace u diabetu typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

VOKANAMET

Bioekvivalenční studie u zdravých dobrovolníků prokázala, že kombinované tablety Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, a 150 mg/1000 mg jsou bioekvivalentní jako souběžné podávání odpovídajících dávek kanagliflozinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

Podávání přípravku Vokanamet 150 mg/1000 mg s jídlem nevedlo k žádné změně celkové expozice kanagliflozinu. U metforminu nedošlo k žádné změně hodnoty AUC, celková koncentrace metforminu v plazmě však při podávání s jídlem o 16 % poklesla. U obou složek se v ustáleném stavu prodloužila doba do maximální koncentrace v plazmě (u kanagliflozinu 2 hodiny, u metforminu 1 hodina). Tyto změny nejsou pravděpodobně klinicky významné. Protože se metformin doporučuje podávat s jídlem, aby se snížil výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků, doporučuje se i Vokanamet, který obsahuje metformin, užívat s jídlem.

KANAGLIFLOZIN

Farmakokinetiky kanagliflozinu u zdravých dobrovolníků a pacientů s diabetem typu 2 jsou v zásadě podobné. Po perorálním podání jedné dávky 100 mg a 300 mg u zdravých dobrovolníků byl kanagliflozin rychle absorbován a vrcholové koncentrace v plazmě (medián T_{max}) bylo dosaženo 1 hodinu až 2 hodiny po podání dávky. C_{max} v plazmě a AUC kanagliflozinu se zvyšovaly úměrně dávce od 50 mg do 300 mg. Terminální poločas ($t_{1/2}$) (vyjádřený jako průměr $\pm$ standardní odchylka) byl $10,6 \pm 2,13$ hodiny pro dávku 100 mg a $13,1 \pm 3,28$ hodiny pro dávku 300 mg. Rovnovážného stavu bylo dosaženo po 4 dnech až 5 dnech podávání kanagliflozinu jednou denně v dávce 100 mg až 300 mg. Kanagliflozin nevykazuje farmakokinetiku závislou na čase a po opakovaném podání dávek 100 mg a 300 mg se hromadí v plazmě až do 36 %.

Absorpce

Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání kanagliflozinu je přibližně 65 %. Současné podání jídla s vysokým obsahem tuku s kanagliflozinem nemělo vliv na farmakokinetiku kanagliflozinu, proto lze přípravek Vokanamet užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 4.2).

Distribuce

Průměrný distribuční objem (V_d) kanagliflozinu v rovnovážném stavu po jednorázové intravenózní infuzi zdravým dobrovolníkům byl 119 l, což ukazuje na rozsáhlou distribuci do tkání. Kanagliflozin se vysoce váže na bílkoviny plazmy (99 %), zejména na albumin. Vazba na bílkoviny není závislá na koncentraci kanagliflozinu v plazmě. Vazba na bílkoviny se významně nemění u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

Biotransformace

Nejvýznamnější metabolickou cestou kanagliflozinu je O-glukuronidace; kanagliflozin je glukuronidován hlavně UGT1A9 a UGT2B4 na dva inaktivní O-glukuronidové metabolity. (Oxidativní) metabolismus kanagliflozinu zprostředkovaný CYP3A4 je u člověka minimální (přibližně 7 %).

Ve studiích *in vitro* kanagliflozin při vyšších než terapeutických dávkách neinhiboval cytochrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 anebo CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani

neindukoval CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na CYP3A4 (viz bod 4.5).

Eliminace

Po podání jedné perorální dávky [^{14}C] kanagliflozinu zdravým dobrovolníkům se 41,5 %; 7,0 % a 3,2 % podané radioaktivní dávky objevilo ve stolici jako kanagliflozin, hydroxylovaný metabolit a O-glukuronidový metabolit. Enterohepatální cirkulace kanagliflozinu byla zanedbatelná.

Přibližně 33 % podané radioaktivní dávky bylo vyloučeno močí, hlavně jako O-glukuronidové metabolity (30,5 %). Méně než 1 % dávky se vyloučilo močí jako nezměněný kanagliflozin. Renální clearance kanagliflozinu 100 mg a 300 mg byla v rozsahu 1,30 ml/min až 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je látka s nízkou clearance, s průměrnou systémovou clearance u zdravých dobrovolníků po intravenózním podání 192 ml/min.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Otevřená studie s jednorázovým podáním hodnotila farmakokinetiku kanagliflozinu 200 mg u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (klasifikováno pomocí CrCl stanovené Cockcroft-Gaultovou rovnicí) ve srovnání se zdravými jedinci. Tato studie zahrnovala 8 subjektů s normální funkcí ledvin ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$), 8 subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} 50 \text{ ml/min}$ až $< 80 \text{ ml/min}$), 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} 30 \text{ ml/min}$ až $< 50 \text{ ml/min}$) a 8 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) a také 8 subjektů s ESRD na hemodialýze.

C_{max} kanagliflozinu byla mírně zvýšena o 13 %, 29 % a 29 % u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, ale nebyla zvýšena u subjektů na hemodialýze. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky byla AUC kanagliflozinu v plazmě zvýšena o přibližně 17 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, o 63 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 50 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, byla však podobná u subjektů s ESRD a zdravých dobrovolníků.

Kanagliflozin je dialýzou odstraňován zanedbatelně.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s Child-Pugh třídy A (lehkou poruchou funkce jater) byly po jednorázovém podání kanagliflozinu v dávce 300 mg poměry geometrických průměrů C_{max} a AUC_{∞} 107 %, resp. 110 % a u pacientů s Child-Pugh třídy B (středně těžká porucha funkce jater) byly 96 %, resp. 111 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater.

Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky významné.

Starší pacienti (≥ 65 věku)

Věk neměl, podle analýzy farmakokinetiky v populaci, na farmakokinetiku kanagliflozinu klinicky významný vliv (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Studie charakterizující farmakokinetiku kanagliflozinu u pediatrických pacientů nebyly provedeny.

Další zvláštní skupiny populace

Farmakogenetika

UGT1A9 a UGT2B4 podléhají genetickému polymorfismu. Ve sloučené analýze klinických údajů se u jedinců s alelou UGT1A9*1/*3 pozorovalo zvýšené AUC kanagliflozinu o 26 % a u jedinců s alelou UGT2B4*2/*2 pozorovalo zvýšené AUC kanagliflozinu o 18 %. Nepředpokládá se, že tato zvýšení expozice kanagliflozinu jsou klinicky významná. Vliv toho, že je někdo homozygot (UGT1A9*3/*3 $< 0,1$ %), je pravděpodobně výraznější, ale nebyl zkoumán.

Pohlaví, rasa/etnicita nebo body mass index neměly, podle analýzy farmakokinetiky v populaci, klinicky významný vliv na farmakokinetiku kanagliflozinu.

METFORMIN

Absorpce

Po perorálním podání metformin-hydrochloridu je $C_{\max}$ dosaženo zhruba za 2,5 hodiny ($T_{\max}$). Absolutní biologická dostupnost z tablet s obsahem 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu je u zdravých osob přibližně 50-60 %. Po perorálním podání tvoří neabsorbovaný podíl ve stolici 20-30 %.

Absorpce metforminu je po perorálním podání saturační a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární.

Při dodržování doporučených dávek metforminu a dávkovacího režimu se stálých koncentrací v plazmě, které jsou nižší než 1 µg/ml, dosahuje do 24-48 hodin. V kontrolovaných klinických studiích nepřevyšovaly $C_{\max}$ 5 µg/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Potrava snižuje míru absorpce metforminu a mírně ji prodlužuje. Po perorálním podání 850 mg tablety byla zjištěna o 40 % nižší maximální koncentrace v plasmě; pozorováno bylo také snížení AUC o 25 % a prodloužení doby do dosažení maximální koncentrace v plazmě o 35 minut. Klinický význam tohoto poklesu není znám.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Metformin se rozděluje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi je nižší než maximální koncentrace v plazmě a je jí dosaženo přibližně ve stejném čase. Červené krvinky s největší pravděpodobností představují sekundární distribuční prostor. Průměrná hodnota V_d ležela v intervalu 63 – 276 l.

Biotransformace

Metformin se vylučuje močí v nezměněné formě. U člověka nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což ukazuje, že se metformin hydrochlorid vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je zdánlivý terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodin.

Při zhoršení funkcí ledvin se renální clearance snižuje úměrně ke clearance kreatininu a poločas eliminace se tak prodlužuje, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.

Pediatrická populace

Hodnocení jednorázového podání: Po jednorázové dávce 500 mg metformin hydrochloridu vykazovali pediatričtí pacienti stejný farmakokinetický profil jako zdravé dospělé osoby.

Hodnocení vícenásobného podávání: údaje pocházejí z jediné studie. Po opakovaných dávkách 500 mg dvakrát denně po dobu 7 dní poklesla u pediatrických pacientů $C_{\max}$ zhruba o 33 % a AUC_{0-t} přibližně o 40 % v porovnání s dospělými diabetiky, kteří užívali opakovaně dávku 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů. Protože se však dávkování upravuje individuálně podle hladin glukózy v krvi, má tato informace omezený klinický význam.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kanagliflozin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Kanagliflozin neprokázal žádné účinky na fertilitu a časný embryonální vývoj u potkana při expozicích až 19krát vyšších oproti expozicím u člověka při maximální doporučené dávce u člověka (MRHD).

Ve studii sledující embryo-fetální vývoj potkanů byla pozorována opožděná osifikace metatarzálních kostí při systémových expozicích 73násobně a 19násobně vyšší, než jsou klinické expozice při dávkách 100 mg a 300 mg. Není známo, zda může opožděná osifikace charakterizovat účinek kanagliflozinu na vápníkovou homeostázu pozorovanou u dospělých potkanů.

V pre a postnatálních vývojových studiích byl kanagliflozin podáván samicím potkanů od 6. dne březosti do 20. dne laktace, což mělo za následek snížení tělesné hmotnosti u mužského a ženského potomstva při toxických dávkách u matky > 30 mg/kg/den (expozice kanagliflozinu $\geq 5,9$ násobkem expozice u člověka při MHRD). Toxicita matky byla omezena na snížení tělesné hmotnosti.

Studie provedené u mláďat potkanů, kterým byl podáván kanagliflozin ode dne 1 až do dne 90 po narození, nevykazovaly zvýšenou citlivost ve srovnání s účinky, jaké byly pozorovány u dospělých potkanů. Nicméně byla pozorována dilatace ledvinné pánvičky s NOEL (No Observed Effect Level) při expozicích odpovídajících 2,4 - 0,6násobku klinické expozice při dávce 100 mg a 300 mg, která se plně neupravila během 1měsíčního období zotavení. Trvalé poškození ledvinné tkáně u mláďat potkana lze s největší pravděpodobností přičíst snížené schopnosti ledvin potkanů zvládnout kanagliflozinem indukované zvýšení objemu moči, protože funkční dozrávání ledvin u potkanů pokračuje až 6 týdnů věku.

Kanagliflozin nezvyšoval výskyt tumorů u samců a samic myší ve 2leté studii s dávkami 10, 30 a 100 mg/kg. Nejvyšší dávka 100 mg/kg odpovídala až 14násobku klinické dávky 300 mg, založeno na expozici AUC. Kanagliflozin zvyšoval výskyt testikulárních tumorů Leydigových buněk u samců potkanů při všech zkoušených dávkách (10, 30 a 100 mg/kg); nejnižší dávka 10 mg/kg je přibližně 1,5násobkem klinické dávky 300 mg, založeno na expozici AUC. Vyšší dávky kanagliflozinu (100 mg/kg) u samců a samic potkanů zvyšovaly výskyt feochromocytomů a tumorů renálních tubulů. Hladina, při které nebyl pozorován žádný účinek (NOEL), 30 mg/kg/den na základě AUC u feochromocytomů a nádorů renálních tubulů je přibližně 4,5násobkem expozice při denní klinické dávce 300 mg. Na základě předklinických a klinických mechanistických studií se tumory Leydigových buněk, nádory renálních tubulů a feochromocytomy považují za specifické pro potkany. Kanagliflozinem navozené nádory renálních tubulů a feochromocytomy u potkanů byly pravděpodobně způsobeny malabsorpcí sacharidů jako důsledku intestinální inhibiční aktivity SGLT1 ve střevě potkanů způsobené kanagliflozinem; mechanistické klinické studie neprokázaly malabsorpci sacharidů u člověka při dávkách kanagliflozinu až do 2násobku maximální doporučené klinické dávky. Tumory Leydigových buněk jsou spojeny se zvýšením luteinizačního hormonu (LH), což je známý mechanismus tvorby nádorů Leydigových buněk u potkanů. Ve 12týdenní klinické studii se u mužů léčených kanagliflozinem nestimulovaný LH nezvyšoval.

Metformin

Z předklinických údajů získaných v konvenčních studiích bezpečnosti, farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a fertility nevyplývají pro člověka žádná zvláštní rizika.

Posouzení rizik pro životní prostředí: klinické používání léčivých látek obsažených v přípravku Vokanamet, tj. kanagliflozinu a metforminu, by nemělo mít na životní prostředí žádný vliv.

Kanagliflozin/metformin

Ve studii embryonálního vývoje plodu u potkanů způsoboval samotný metformin (300 mg/kg/den) neúplnou až zcela chybějící osifikaci; naproti tomu samotný kanagliflozin (60 mg/kg/den) neměl žádný vliv. Při podávání kanagliflozinu/metforminu v dávkách 60/300 mg/kg/den (hladina expozice byla při dávkách 300/2000 mg u kanagliflozinu 11násobkem a u metforminu 13násobkem klinické expozice) byly účinky v porovnání se samotným metforminem výraznější.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Hypromelóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

150 mg/850 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s bezpečnostním uzávěrem, s natavenou fólií, s vysoušedlem.
Lahvička obsahuje 20 nebo 60 potahovaných tablet.

Velikost balení:

1 x 20 potahovaných tablet
1 x 60 potahovaných tablet
180 (3x60) potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. dubna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje canagliflozin 150 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum, a metformini hydrochloridum 1000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tableta je purpurová, ve tvaru tobolky o délce 22 mm, s okamžitým uvolňováním, potahovaná s označením „CM“ na jedné straně a „611“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vokanamet je indikován k léčbě dospělých ve věku od 18 let s diabetes mellitus typu 2 ke zlepšení kontroly glykemie jako doplněk diety a cvičení:

- u pacientů, u kterých není glykemie adekvátně upravena maximální dávkou samotného metforminu,
- u pacientů, kteří užívají maximální povolenou dávku metforminu v kombinaci s dalšími přípravky ke snižování hladiny glukózy včetně inzulínu, pokud tyto kombinace samy glykemií dostatečně nesnižují (dostupné údaje o různých kombinacích viz body 4.4, 4.5 a 5.1).
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací kanagliflozinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávku přípravku Vokanamet ke snižování hladiny glukózy je třeba stanovovat individuálně s ohledem na pacientův současný režim léčby a na účinnost a snášenlivost přípravku; užívat doporučenou denní perorální dávku 100 mg nebo 300 mg kanagliflozinu bez překročení maximální doporučené denní perorální dávky metforminu.

U pacientů, u nichž ani maximální povolená dávka metforminu nezajišťuje dostatečnou kontrolu glykemie

U pacientů, u nichž metformin nezajišťuje dostatečnou kontrolu glykemie, je počáteční doporučená dávka přípravku Vokanamet 50 mg kanagliflozinu dvakrát denně s metforminem v dávce, kterou pacient v současnosti užívá nebo v nejbližší terapeuticky vhodné dávce. U pacientů tolerujících dávku přípravku Vokanamet 50 mg kanagliflozinu, a u nichž je zapotřebí zpřísněná kontrola glykemie, lze dávku přípravku Vokanamet zvýšit na 150 mg kanagliflozinu dvakrát denně (viz dále bod 4.4).

U pacientů, kteří na Vokanamet přecházejí z kombinace samostatných tablet kanagliflozinu a metforminu

U pacientů, kteří na Vokanamet přecházejí z kombinace samostatných tablet kanagliflozinu a metforminu, je třeba léčbu započít s celkovou denní dávkou kanagliflozinu a metforminu, kterou již užívají, případně u metforminu s nejbližší terapeuticky vhodnou dávkou.

Předtím, než je pacient převeden na Vokanamet, je třeba zvážit titraci dávky kanagliflozinu (přidanou k optimální dávce metforminu).

U pacientů, kteří tolerují Vokanamet obsahující 50 mg kanagliflozinu a u nichž je zapotřebí zpřísněná kontrola glykemie, lze zvážit zvýšení dávky na sílu přípravku Vokanamet obsahujícího 150 mg kanagliflozinu.

Opatrnost je třeba při zvýšení dávky přípravku Vokanamet s obsahem kanagliflozinu 50 mg až 150 mg u pacientů ve věku ≥ 75 let, u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním anebo u jiných pacientů, pro které úvodní diuréza indukovaná kanagliflozinem představuje riziko (viz bod 4.4). U pacientů s prokázanou objemovou deplecí se před zahájením léčby přípravkem Vokanamet doporučuje korekce tohoto stavu (viz bod 4.4).

Používá-li se kanagliflozin jako přídatná léčba s inzulinem nebo inzulinovým sekretagogem (např. sulfonylureou), lze zvážit nižší dávku inzulinu nebo inzulinového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz body 4.5 a 4.8).

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Jelikož je metformin eliminován částečně ledvinami a u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, je třeba s rostoucím věkem pacienta vyšší opatrnosti při užívání přípravku Vokanamet. Jako součást prevence laktátové acidózy vyvolané metforminem je třeba zejména u starších pacientů pravidelně kontrolovat funkci ledvin. Je třeba zvážit riziko objemové deplece, které je s užíváním kanagliflozinu spojené (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² až < 90 ml/min/1,73 m² nebo clearance kreatininu (CrCl) 60 ml/min až < 90 ml/min není třeba úprava dávkování.

Vokanamet obsahuje metformin a proto nesmí být používán u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl < 60 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Vokanamet obsahuje metformin a proto se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). U těchto pacientů nejsou s přípravkem Vokanamet žádné klinické zkušenosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Vokanamet se užívá perorálně dvakrát denně s jídlem, čímž se snižují nežádoucí gastrointestinální účinky vyvolávané metforminem. Tablety se polykají celé.

V případě vynechání dávky je třeba, aby si ji pacient vzal, jakmile si vzpomene, pokud se neblíží čas pro další dávku; v takovém případě pacient dávku vynechá a vezme si ji v další pravidelnou dobu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Diabetická ketoacidóza, diabetické prekoma;
- Středně těžká a těžká porucha funkce ledvin (pacienti s $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nebo $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) (viz body 4.2 a 4.4);
- Akutní stavy, které mohou ovlivnit funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok (viz bod 4.4);
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit hypoxii tkání, například: srdeční nebo respirační selhání, nedávno prodělaný infarkt myokardu, šok;
- Porucha funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus (viz body 4.2 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecně

Přípravek Vokanamet nebyl studován u pacientů s diabetem typu 1, a proto se u nich nedoporučuje.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je vzácná, ale závažná (s vysokou mortalitou, pokud není okamžitě zahájena léčba) metabolická komplikace, ke které může dojít v důsledku akumulace metforminu. Dosud známé případy laktátové acidózy u pacientů léčených metforminem se týkaly v první řadě diabetiků se závažným selháním ledvin. Pro snížení incidence laktátové acidózy je třeba vyhodnocovat i jiné doprovodné rizikové faktory, jakými jsou například nedostatečná kontrola diabetu, ketóza, dlouhodobé hladovění, nadměrné požívání alkoholu, porucha funkce jater a stavy související s hypoxií.

Diagnóza

Riziko laktátové acidózy se musí zvážit v případě nespecifických příznaků, jako jsou svalové křeče s poruchami trávení, bolesti břicha a závažná astenie.

Následovat může acidotická dyspnoe, bolest břicha, hypotermie a koma. Diagnostickými laboratorními ukazateli jsou snížené hladiny pH krve, hladina laktátu v plazmě nad 5 mmol/l a zvýšený poměr aniontů a poměr laktát/pyruvát. Při podezření na metabolickou acidózu je třeba léčbu přípravkem ukončit a pacienta ihned hospitalizovat (viz bod 4.9). Lékaři by měli upozornit pacienty na riziko a příznaky laktátové acidózy.

Funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že se metformin vylučuje ledvinami, a kumulace metforminu může vyvolat laktátovou acidózu, je třeba před zahájením léčby stanovit hodnotu eGFR ledvin a clearance kreatininu a tyto hodnoty pak pravidelně monitorovat:

- alespoň jednou ročně u pacientů s normální funkcí
- alespoň dvakrát až čtyřikrát ročně u pacientů s eGFR (clearance kreatininu) na spodní hranici normálního rozmezí a u starších pacientů

U starších pacientů je snížení funkce ledvin časté a asymptomatické. Zvláštní pozornost je třeba v situacích, které by mohly zhoršit funkci ledvin, například zahájení léčby antihypertenzivy nebo diuretiky a při zahájení léčby nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Aplikace jodových kontrastních látek

Intravenózní aplikace jodových kontrastních látek při rentgenologických vyšetřeních může vést k selhání ledvin. To může vyvolat kumulaci metforminu, která může zvýšit riziko laktátové acidózy. Podávání přípravku Vokanamet je třeba před vyšetřením nebo v jeho průběhu přerušit a obnovit až za 48 hodin po vyšetření, a to pouze po ověření normální funkce ledvin (viz bod 4.5).

Chirurgický výkon

Vokanamet obsahuje metformin, proto je třeba léčbu 48 hodin před elektivní operací s celkovou, spinální nebo peridurální anestézií přerušit. Léčbu je možné opět zahájit nejdříve 48 hodin po výkonu nebo po opětovném zahájení perorální výživy, a to pouze po ověření normální funkce ledvin.

Užívání u pacientů s rizikem nežádoucích účinků spojených s objemovou deplecí

Vzhledem k mechanismu účinku kanagliflozin indukuje osmotickou diurézu zvýšením exkrece glukózy močí (UGE = urinary glucose excretion), což může snižovat intravaskulární objem a snižovat krevní tlak (viz bod 5.1). V placebem kontrolovaných klinických studiích s kanagliflozinem byly nežádoucí účinky spojené s objemovou deplecí (např. posturální závrať, ortostatická hypotenze nebo hypotenze) pozorovány častěji u dávky 300 mg a vyskytovaly se častěji v prvních třech měsících léčby (viz bod 4.8).

Opatrnost se vyžaduje u pacientů, u kterých by mohl pokles krevního tlaku vyvolaný kanagliflozinem představovat riziko, např. u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním, pacientů s hypotenzí v anamnéze léčených anihypertenzivou, pacientů užívajících diuretika nebo u starších pacientů (≥ 65 věku) (viz body 4.2 a 4.8).

Během prvních 6 týdnů léčby kanagliflozinem byla většinou pozorována malá průměrná snížení eGFR, z důvodu objemové deplece. U pacientů citlivých k většímu snížení intravaskulárního objemu, jak je popsáno výše, byla někdy pozorována vyšší snížení eGFR ($> 30\%$), která se postupně zlepšila a zřídka vedla k přerušení léčby kanagliflozinem (viz bod 4.8).

Pacienty je nutno poučit, aby hlásili příznaky deplece objemu. Kanagliflozin není doporučen u pacientů užívajících kličková diuretika (viz bod 4.5) nebo s deplecí objemu např. kvůli akutnímu onemocnění (jako je například gastrointestinální onemocnění).

U pacientů léčených kanagliflozinem se v případě situací, které mohou vést k objemové depleci (jako např. onemocnění gastrointestinálního traktu), doporučuje pečlivé monitorování stavu objemu (např. fyzikální vyšetření, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně testů funkce ledvin) a sérových elektrolytů. U pacientů, u kterých vznikne objemová deplece, lze uvážit dočasné přerušení léčby kanagliflozinem, dokud se deplece neupraví. Dojde-li k přerušení podávání, je nutno zvážit častější monitorování glukózy.

Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně kanagliflozinu, byly v klinických studiích a během postmarketingového sledování hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), a to včetně život ohrožujících stavů. V řadě těchto hlášení byly projevy atypické, doprovázené pouze mírně zvýšenou glykemií pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda se DKA objeví s větší pravděpodobností u vyšších dávek kanagliflozinu.

Riziko diabetické ketoacidózy musí být zváženo v případě nespecifických příznaků, jako je nauzea, zvracení, nechutenství, bolesti břicha, nadměrná žízeň, ztížené dýchání, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost. V případě, že se takové příznaky objeví, je nutné pacienty okamžitě vyšetřit na ketoacidózu bez ohledu na hladiny glukózy v krvi.

U pacientů s podezřením na DKA nebo potvrzenou DKA je nutné léčbu inhibitory SGLT2 okamžitě ukončit.

Léčba inhibitory SGLT2 má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkého chirurgického výkonu nebo závažného akutního zdravotního stavu. V obou případech lze po stabilizaci stavu pacienta léčbu inhibitory SGLT2 znovu zahájit.

Před zahájením léčby kanagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze.

Mezi pacienty se zvýšeným rizikem DKA patří pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk (např. pacienti s diabetem 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu nebo pacienti s latentním autoimunním diabetem u dospělých (LADA) nebo pacienti s pankreatitidou v anamnéze), pacienti se zdravotními stavy, které vedou k omezenému příjmu potravy nebo těžké dehydrataci, pacienti se sníženými dávkami inzulínu a pacienti, kteří vyžadují vyšší dávky inzulínu z důvodu akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo nadměrné konzumace alkoholu. U těchto pacientů je třeba podávat inhibitory SGLT2 s opatrností.

Pokud nebyl zjištěn a odstraněn jiný zjevný precipitační faktor DKA, obnovení léčby inhibitory SGLT2 se u pacientů, u kterých se během předchozí léčby inhibitory SGLT2 objevila DKA, nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u pacientů s diabetem 1. typu nebyla dosud stanovena a kanagliflozin se nesmí používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že DKA se u pacientů s diabetem 1. typu léčených inhibitory SGLT2 vyskytuje s frekvencí „časté“.

Zvýšení hematokritu

Během léčby kanagliflozinem bylo pozorováno zvýšení hematokritu (viz bod 4.8), a proto je nutná opatrnost u pacientů s již zvýšeným hematokritem.

Starší pacienti (≥ 65 věku)

U starších pacientů může existovat vyšší riziko deplece objemu, mohou být častěji léčeni diuretiky a mít poruchu funkce ledvin. U pacientů ve věku ≥ 75 let byl hlášen častější výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (např. posturální závratě, ortostatické hypotenze, hypotenze). Dále byla u těchto pacientů hlášena větší snížení eGFR (viz body 4.2 a 4.8).

Genitální mykotické infekce

V souladu s mechanismem inhibice kotransportéru sodíku a glukózy 2 (SGLT2) se zvýšenou exkrecí glukózy močí byly v klinických studiích hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida a balanopostitida (viz bod 4.8). Vyšší pravděpodobnost rozvoje infekce byla u pacientů mužského i ženského pohlaví s anamnézou genitálních mykotických infekcí. Balanitida a balanopostitida se vyskytly primárně u neobřezaných mužských pacientů. Vzácně byla hlášena fimóza a někdy byla provedena obřízka. Většina genitálních mykotických infekcí byla léčena topickými antimykotiky buď předepsanými lékařem, nebo v rámci samoléčby, zatímco léčba přípravkem Vokanamet pokračovala.

Selhání srdce

Zkušenosti se III. třídou NYHA (New York Heart Association) jsou omezené a v klinických hodnoceních s kanagliflozinem nejsou žádné zkušenosti se IV. třídou NYHA.

Laboratorní hodnocení moči

Vzhledem k mechanismu účinku budou mít pacienti užívající kanagliflozin pozitivní test na přítomnost glukózy v moči.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické studie lékových interakcí nebyly u přípravku Vokanamet provedeny, byly však provedeny s jednotlivými léčivými látkami, tj. s kanagliflozinem a metforminem. Současné podávání kanagliflozinu (300 mg jednou denně) a metforminu (2000 mg jednou denně) nemělo na farmakokinetiku kanagliflozinu ani metforminu žádný klinicky významný vliv.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodynamické interakce

Diuretika

Kanagliflozin může zvýšit účinek diuretik a může zvýšit riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Kanagliflozin se nedoporučuje u pacientů, kteří užívají kličková diuretika.

Inzulin a inzulinová sekretagoga

Inzulin a inzulinová sekretagoga, např. deriváty sulfonylurey mohou způsobit hypoglykemii. Ke snížení rizika hypoglykemie může být vhodná nižší dávka inzulínu nebo inzulinového sekretagoga, pokud jsou používány v kombinaci s kanagliflozinem (viz body 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na kanagliflozin

Metabolismus kanagliflozinu probíhá primárně glukuronidovou konjugací zprostředkovanou UDP glukuronosyltranseferázou 1A9 (UGT1A9) a 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin je transportován P-glykoproteinem (P-gp) a BCRP (breast cancer resistance protein).

Induktory UGT enzymů [jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rifampicin, barbituráty, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz] mohou vést ke snížení expozice kanagliflozinu.

Po současném podání kanagliflozinu s rifampicinem (induktorem různých aktivních transportérů a enzymů metabolizujících léčiva), byla pozorována 51% snížení systémové expozice kanagliflozinu (plocha pod křivkou, AUC) a 28% snížení vrcholových koncentrací ($C_{\max}$). Tato snížení expozice kanagliflozinu mohou snižovat účinnost.

Je-li nutno spolu s kanagliflozinem podávat induktory těchto UGT enzymů a transportních bílkovin, je pro zhodnocení odpovědi na kanagliflozin vhodné monitorování kontroly glykemie. V případě, že se induktor těchto UGT enzymů musí podávat spolu s kanagliflozinem, je možno zvážit zvýšení dávky na 150 mg dvakrát denně, pokud pacienti v současnosti tolerují dávku 50 mg dvakrát denně a vyžadují dodatečnou kontrolu glykemie. (viz bod 4.2 a 4.4).

Cholestyramin může potenciálně snižovat expozici kanagliflozinu. Dávka kanagliflozinu se má užívat minimálně 1 hodinu před anebo 4 - 6 hodin po podání sekvestrantu žlučových kyselin k minimalizaci možné interference s jejich absorpcí.

Ve studiích interakcí nebyla farmakokinetika kanagliflozinu ovlivněna metforminem, hydrochlorothiazidem, perorální antikoncepcí (ethinylestradiol a levonorgestrel), cyklosporinem a/nebo probenecidem.

Vliv kanagliflozinu na jiné léčivé přípravky

Digoxin

Kombinace kanagliflozinu 300 mg jednou denně po dobu 7 dní s jednotlivou dávkou digoxinu 0,5 mg následovanou 0,25 mg denně po 6 dní vedla k 20% vzestupu AUC a 36% vzestupu $C_{\max}$ digoxinu, pravděpodobně vzhledem k inhibici P-gp. Bylo pozorováno, že kanagliflozin inhiboval P-gp *in vitro*. Pacienty užívající digoxin nebo jiné srdeční glykosidy (např. digitoxin) je nutno příslušně monitorovat.

Dabigatran

Účinek souběžného podávání kanagliflozinu (slabý inhibitor P-gp) na dabigatran etexilát (substrát P-gp) nebyl zkoumán. Vzhledem k tomu, že v přítomnosti kanagliflozinu mohou být zvýšené koncentrace dabigatranu, je potřebné monitorování (pátrání po známkách krvácení nebo anemie), pokud je dabigatran užíván souběžně s kanagliflozinem.

Simvastatin

Kombinace kanagliflozinu 300 mg jednou denně po dobu 6 dní s jednotlivou dávkou simvastatinu (substrátu CYP3A4) 40 mg vedla k 12% vzestupu AUC a 9% vzestupu C_{max} simvastatinu a 18% vzestupu AUC a 26% vzestupu C_{max} kyseliny simvastatinové. Zvýšení expozic simvastatinu a kyseliny simvastatinové nejsou považována za klinicky relevantní.

Inhibici BCRP kanagliflozinu nelze vyloučit na úrovni střeva a může proto dojít ke zvýšení expozice léčivých přípravků transportovaných pomocí BCRP, např. některé statiny jako rosuvastatin a některé léčivé přípravky k léčbě nádorových onemocnění.

Ve studiích interakcí u zdravých dobrovolníků neměl kanagliflozin v rovnovážném stavu klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, perorální antikoncepce (ethinylestradiolu a levonorgestrelu), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorothiazidu nebo warfarinu.

Test na lékovou/laboratorní interferenci

1,5-AG test

Zvýšené vylučování glukózy močí kanagliflozinem může falešně snížit hladiny 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) a učinit měření 1,5-AG nevěrohodným při hodnocení kontroly glykemie. Proto by test 1,5-AG nemel být použit pro hodnocení glykemie u pacientů léčených přípravkem Vokanamet. Pro další informace může být vhodné kontaktovat zvoleného výrobce testu na 1,5-AG.

METFORMIN

Kombinace, které se nedoporučují

Alkohol

Protože přípravek Vokanamet obsahuje metformin, zvyšuje se riziko laktátové acidózy s akutní intoxikací alkoholem (zejména v případě hladovění, podvýživy nebo poruchy funkce jater) (viz bod 4.4). Je třeba se vyvarovat konzumaci alkoholu a léčivých přípravků, které obsahují alkohol.

Jodové kontrastní látky

Intravenózní podání jodových kontrastních látek při rentgenologických vyšetřeních může vyvolat selhání ledvin, vedoucí k akumulaci metforminu a riziku laktátové acidózy. Proto je třeba podávání přípravku Vokanamet před vyšetřením nebo v jeho průběhu přerušit a obnovit až za 48 hodin po vyšetření, a to pouze po ověření normální funkce ledvin (viz bod 4.4).

Kationtové léčivé přípravky

Kationtové léčivé přípravky, které jsou eliminovány renální tubulární sekrecí (například cimetidin), mohou s metforminem kompetitivně interagovat o společné renální tubulární transportní systémy. Studie se sedmi normálními zdravými dobrovolníky ukázala, že cimetidin podávaný v dávkách 400 mg dvakrát denně zvyšuje AUC metforminu o 50 % a C_{max} o 81 %. Proto je třeba při současném podávání kationtových léčivých přípravků eliminovaných renální tubulární sekrecí zvážit pečlivé sledování hodnot glykemie, úpravu dávky v rámci doporučeného dávkování a změny v léčbě diabetu (viz body 4.4 a 5.1).

Kombinace vyžadující zvláštní opatření při užívání

Glukokortikoidy (podávané systémově i lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemickou aktivitu. Pacienta je třeba informovat a je třeba častěji sledovat hladinu glukózy v krvi, zejména na počátku léčby těmito přípravky. V případě nutnosti je třeba dávku léčivého přípravku

snižujícího hladinu glukózy upravit v průběhu současné léčby dalšími léčivými přípravky a po jejím ukončení.

Diuretika (zejména kličková), která mohou snižovat funkci ledvin, zvyšují riziko laktátové acidózy vyvolané metforminem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje týkající se použití kanagliflozinu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Omezená data o užívání metforminu v těhotenství nevykazují zvýšené riziko vrozených vad. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky metforminu na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo na postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Vokanamet nemá být užíván během těhotenství. Při zjištění těhotenství má být léčba přípravkem Vokanamet přerušena.

Kojení

Nebyly provedeny žádné studie na kojících samicích s kombinací léčivých látek přípravku Vokanamet. Není známo, zda se kanagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování kanagliflozinu/metabolitů do mléka, jakož i farmakologicky zprostředkované účinky u kojených mláďat a mladých potkanů vystavených kanagliflozinu (viz bod 5.3). Metformin je vylučován do mateřského mléka v malých množstvích. Proto nelze riziko pro novorozence/kojence vyloučit. Vokanamet se nemá používat při kojení.

Fertilita

Vliv přípravku Vokanamet na fertilitu u člověka nebyl studován. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vokanamet nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je však nutno upozornit na riziko hypoglykemie, zejména pokud je Vokanamet užíván jako přídatná léčba v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, a na zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu, jako je posturální závrať (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

KANAGLIFLOZIN

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost kanagliflozinu byla hodnocena u 10 285 pacientů s diabetem typu 2, z nichž 5 151 bylo léčeno kanagliflozinem v kombinaci s metforminem. Dále byla provedena 18týdenní dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze 2 s dávkováním (kanagliflozin 50 mg nebo 150 mg jako přídatná léčba k metforminu 500 mg) dvakrát denně u 279 pacientů, z nichž 186 pacientů bylo léčeno kanagliflozinem jako přídatnou léčbou k metforminu.

Primární hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti bylo provedeno pomocí souhrnné analýzy (n = 2 313) čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných klinických studií (monoterapie a přídatná léčba k metforminu, metforminu a sulfonyluree a metforminu a pioglitazonu). Nejčastěji hlášenými

nežádoucími účinky během léčby byly hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo sulfonylureou, vulvovaginální kandidóza, infekce močových cest a polyurie nebo polakisurie (tj. časté močení). Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby u $\geq 0,5$ % ze všech pacientů léčených kanagliflozinem v těchto studiích byly vulvovaginální kandidóza (0,7 % pacientek) a balanitida nebo balanopostitida (0,5 % pacientů). K posouzení hlášených nežádoucích účinků a pro identifikaci nežádoucích účinků byly provedeny další analýzy bezpečnosti (zahrnující dlouhodobé údaje) z celého programu s kanagliflozinem (placebem a aktivní látkou kontrolované studie) (viz tabulka 1) (viz body 4.2 a 4.4).

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 vycházejí ze souhrnné analýzy čtyř výše uvedených 26týdenních placebem kontrolovaných studií ($n = 2\,313$). Nežádoucí účinky hlášené z celosvětového postmarketingového používání jsou taktéž uvedeny v této tabulce. Nežádoucí účinky jsou v tabulce seřazeny podle četnosti a třídy orgánových systémů. Kategorie četnosti jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků (MedDRA) z placebem kontrolovaných studií^a a z postmarketingových zkušeností

<i>Třída orgánových systémů</i>	Nežádoucí účinek
Frekvence	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Velmi časté	Hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo sulfonylureou
Méně časté	Dehydratace*
Vzácné	Diabetická ketoacidóza**
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Méně časté	Posturální závrat*, synkopa*
<i>Cévní poruchy</i>	
Méně časté	Hypotenze*, ortostatická hypotenze*
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	Zácpa, žízeň ^b , nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Méně časté	Vyrážka ^c , kopřivka
Není známo	Angioedém ^d
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
Méně časté	Zlomeniny kostí ^e
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Časté	Polyurie nebo polakisurie ^f , infekce močových cest (pyelonefritida a urosepsy byly nahlášeny během postmarketingového sledování)
Méně časté	Renální selhání (zejména v souvislosti s deplecí objemu)
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
Velmi časté	Vulvovaginální kandidóza**, ^g
Časté	Balanitida nebo balanopostitida**, ^h
<i>Vyšetření</i>	
Časté	Dyslipidemie ⁱ , zvýšení hematokritu** ^j

Méně časté	Zvýšené hladiny kreatininu v krvi ^{**k} , zvýšené hladiny urey v krvi ^{**l} , zvýšené hladiny draslíku v krvi ^{**m} , zvýšení hladiny fosfátů v krvi ⁿ
------------	--

* Spojené s deplecí objemu; viz bod 4.4.

** Viz bod 4.4.

- a Profil údajů o bezpečnosti z jednotlivých pivotních studií (včetně studií u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, starších pacientů [≥ 55 let věku až ≤ 80 let věku]; pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem) byl většinou konzistentní s nežádoucími účinky uvedenými v této tabulce.
- b Žízeň zahrnuje pojmy žízeň, sucho v ústech a polydipsie.
- c Vyrážka zahrnuje pojmy erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, pustulózní vyrážka a vezikulární vyrážka.
- d Z postmarketingových zkušeností s kanagliflozinem.
- e Zlomeniny kostí byly hlášeny u 0,7% a 0,6% u kanagliflozinu 100 mg a 300 mg, ve srovnání s 0,3% u placeba. Více informací viz odstavec níže o zlomeninách kostí.
- f Polyurie nebo polakisurie zahrnují pojmy polyurie, polakisurie, nucení na močení, nykturie a zvýšení objemu moči.
- g Vulvovaginální kandidóza zahrnuje pojmy vulvovaginální kandidóza, vulvovaginální mykotická infekce, vulvovaginitida, vaginální infekce, vulvitida a genitální mykotická infekce.
- h Balanitida nebo balanopostitida zahrnují pojmy balanitida, balanopostitida, kandidózní balanitida a genitální mykotická infekce.
- i Průměrné procentuální zvýšení proti počáteční hodnotě bylo pro kanagliflozin 100 mg a 300 mg v porovnání s placebem následující: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % versus 0,9 %; HDL cholesterol 9,4 % a 10,3 % versus 4,0 %; LDL cholesterol 5,7 % a 9,3 % versus 1,3 %; non HDL cholesterol 2,2 % a 4,4 % versus 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % versus 7,6 %.
- j Průměrné změny proti počáteční hodnotě hematokritu byly 2,4 % a 2,5 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,0 % pro placebo.
- k Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě kreatininu byly 2,8 % a 4,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.
- l Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě dusíku močoviny v krvi byly 17,1 % a 18,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 2,7 % pro placebo.
- m Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě draslíku v krvi byly 0,5 % a 1,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,6 % pro placebo.
- n Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě fosfátů v krvi byly 3,6 % a 5,1% pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s deplecí objemu

V souhrnné analýze čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných studií byla incidence všech nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (posturální závrat', ortostatická hypotenze, hypotenze, dehydratace a synkopa) 1,2 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 1,3 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně a 1,1 % u placeba. Četnost při léčbě kanagliflozinem ve dvou aktivně kontrolovaných studiích byla podobná komparátoru.

V cílené kardiovaskulární studii, která většinou zahrnovala starší pacienty s vyšší četností komplikací souvisejících s diabetem, byla incidence nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu 2,8 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 4,6 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně a 1,9 % u placeba.

K posouzení rizikových faktorů těchto nežádoucích účinků byla provedena větší souhrnná analýza ($n = 9\,439$) u pacientů z osmi kontrolovaných studií fáze 3, které zahrnovaly obě dávky kanagliflozinu. Podle této souhrnné analýzy měli vyšší četnost těchto nežádoucích účinků pacienti na kličkových diureticích, pacienti s eGFR $30\text{ ml/min/1,73 m}^2$ až $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ a pacienti ve věku ≥ 75 let. U pacientů na kličkových diureticích byla četnost 3,2 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,8 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně oproti kontrolní skupině, kde byla 4,7 %. U pacientů s eGFR $30\text{ ml/min/1,73 m}^2$ až $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ nebo CrCl 30 až $< 60\text{ mL/min}$ byla četnost 4,8 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,1 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně oproti kontrolní skupině, kde byla 2,6 %. U pacientů ve věku ≥ 75 let byla četnost 4,9 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,7 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně oproti kontrolní skupině, kde byla 2,6 % (viz body 4.2 a 4.4).

V cílené kardiovaskulární studii a větší souhrnné analýze nebyl výskyt ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu a závažných nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu u kanagliflozinu zvýšený.

Hypoglykemie u přídatné léčby s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy

Frekvence hypoglykemie byla při použití v monoterapii nebo jako přídatné léčby k metforminu nízká (< 4 %) v léčebných skupinách včetně placeba. Při kombinaci s inzulinem byla hypoglykemie pozorována u 49,3 %, 48,2 % a 36,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem a závažná hypoglykemie se vyskytla u 1,8 %, 2,7 % a 2,5 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem. Při kombinaci se sulfonylureou byla hypoglykemie pozorována u 4,1 %, 12,5 % a 5,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem (viz body 4.2 a 4.5).

Genitální mykotické infekce

Vulvovaginální kandidóza (včetně vulvovaginitidy a vulvovaginální mykotické infekce) byla hlášena u 10,4 % pacientek léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně a u 11,4 % pacientek léčených kanagliflozinem 300 mg jednou denně ve srovnání s 3,2 % u pacientek dostávajících placebo. Většina hlášení vulvovaginální kandidózy se vyskytla během prvních čtyř měsíců léčby kanagliflozinem. Mezi pacientkami užívajícími kanagliflozin se u 2,3 % vyskytla více než jedna infekce. Celkem 0,7 % všech pacientek ukončilo léčbu kanagliflozinem kvůli vulvovaginální kandidóze (viz bod 4.4).

Kandidová balanitida nebo balanopostitida byly hlášeny u 4,2 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, u 3,7 % pacientů léčených kanagliflozinem 300 mg jednou denně ve srovnání s 0,6 % u pacientů dostávajících placebo. Mezi pacienty užívajícími kanagliflozin se u 0,9 % vyskytla více než jedna infekce. Celkem 0,5 % všech pacientů ukončilo léčbu kanagliflozinem kvůli balanitidě nebo balanopostitidě. Vzácně byla hlášena fimóza; někdy byla provedena obřízka (viz bod 4.4).

Infekce močových cest

Infekce močových cest byly častěji hlášeny u kanagliflozinu 100 mg a 300 mg (5,9 % versus 4,3 %) ve srovnání s 4,0 % u placeba. Většina infekcí byla lehká až středně závažná bez jakéhokoli zvýšení výskytu závažných nežádoucích účinků. Pacienti odpovídali na standardní léčbu a pokračovali v léčbě kanagliflozinem.

Zlomeniny kostí

V kardiovaskulární studii s 4 327 pacienty se známým nebo zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění byla incidence kostních zlomenin 1,6; 1,6 a 1,1 na 100 pacientoroků při expozici kanagliflozinem 100 g, kanagliflozinu 300 mg, respektive placebem, s nepříznivou bilancí fraktur, které se vyskytly do 26 týdnů od počátku léčby. V jiné studii s diabetes mellitus typu II s kanagliflozinem, která zahrnovala univerzální populaci s diabetem v přibližném počtu 5 800 pacientů, nebyl zjištěn rozdíl v riziku fraktur spojených s kontrolami. Po 104 týdnech léčby, kanagliflozin neměl nežádoucí vliv na minerální hustotu kostí.

Zvláštní populace

Starší osoby (ve věku ≥ 65)

Ve sloučené analýze osmi placebem kontrolovaných a aktivní látkou kontrolovaných klinických studií byl bezpečnostní profil u starších pacientů celkově podobný profilu u mladších pacientů. Pacienti ve věku ≥ 75 let měli vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (jako posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze) s incidencí 4,9 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 8,7 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně, resp. 2,6 % v kontrolní skupině. Snížení eGFR (-3,6 % a -5,2 %) byla hlášena u kanagliflozinu 100 mg, resp. 300 mg ve srovnání s placebovou kontrolní skupinou (-3,0 %) (viz body 4.2 a 4.4).

Metformin

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky dle členění do tříd orgánových systémů a četností, které byly hlášeny u pacientů, kterým byl podáván metformin v monoterapii, a které se nevyskytovaly u pacientů, kteří dostávali kanagliflozin. Údaje o četnosti výskytu vycházejí z informací dostupných v souhrnu údajů o přípravku pro metformin.

Tabulka 2: Četnosti nežádoucích účinků metforminu zjištěné z klinické studie a z údajů získaných po uvedení přípravku na trh

<i>Třída orgánových systémů</i> Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Velmi vzácné	Laktátová acidóza, deficit vitamínu B ₁₂ ^a
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Poruchy chuti
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté	Gastrointestinální příznaky ^b
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Velmi vzácné	Erytém, pruritus, urtikarie
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Velmi vzácné	Abnormální testy jaterních funkcí, hepatitida

^a Dlouhodobá léčba metforminem je spojena s poklesem absorpce vitamínu B₁₂, což ve velmi vzácných případech může vést ke klinicky významnému deficitu tohoto vitamínu (a například k megaloblastické anemii).

^b Gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, průjemy, bolesti břicha a nechutenství, se projevují nejčastěji v počáteční fázi léčby a většinou odezní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Kanagliflozin

Jednotlivé dávky kanagliflozinu až do 1 600 mg u zdravých dobrovolníků a kanagliflozin 300 mg dvakrát denně po 12 týdnů u pacientů s diabetem typu 2 byly většinou dobře snášeny.

Metformin

Hypoglykemie nebyla pozorována v dávkách metformin hydrochloridu do 85 g, nicméně se za těchto podmínek vyskytla laktátová acidóza. Výrazné předávkování metforminem nebo průvodní rizikové faktory mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je naléhavý zdravotní stav, který vyžaduje hospitalizaci pacienta. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

Léčba

V případě předávkování přípravkem Vokanamet je vhodné aplikovat obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit neabsorbovaný přípravek z gastrointestinálního traktu, zahájit klinické sledování a klinická opatření jak vyžaduje pacientův klinický stav. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza. Kanagliflozin byl nepatrně odstraněn během 4hodinové hemodialýzy. Neočekává se, že by byl kanagliflozin dialyzovatelný pomocí peritoneální dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky používané k léčbě diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD16

Mechanismus účinku

Přípravek Vokanamet obsahuje dvě perorální léčivé látky snižující hladinu glukózy, které působí různými a komplementárními mechanismy účinku ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem typu 2: kanagliflozin, inhibitor přenašeče SGLT2, a metformin-hydrochlorid, který spadá do skupiny biguanidů.

KANAGLIFLOZIN

Přenašeč SGLT2 exprimovaný v proximálních ledvinových tubulech je odpovědný za většinu reabsorpce filtrované glukózy z nitra tubulů. U pacientů s diabetem se ukázala zvýšená renální reabsorpce glukózy, což může přispívat k trvale zvýšeným koncentracím glukózy v krvi. Kanagliflozin je perorálně účinný inhibitor SGLT2. Inhibicí SGLT2 snižuje kanagliflozin reabsorpci filtrované glukózy a snižuje renální práh pro glukózu (RT_G) a tím u pacientů s diabetem typu 2 zvyšuje mechanismem nezávislým na inzulinu UGE a snižuje zvýšené koncentrace glukózy v plazmě. Zvýšení UGE způsobené inhibicí SGLT2 vede také k osmotické diuréze s diuretickým účinkem vedoucím ke snížení systolického tlaku krve; výsledkem zvýšení UGE je úbytek kalorií a tím snížení tělesné hmotnosti, což bylo prokázáno ve studiích u pacientů s diabetem typu 2.

Účinek kanagliflozinu zvyšovat UGE přímým snížením hladiny glukózy v plazmě je nezávislý na inzulinu. V klinických studiích s kanagliflozinem bylo pozorováno zlepšení posouzení homeostatického modelu pro funkci beta-buněk (HOMA beta-cell) a zlepšení sekrece inzulinu beta-buňkami po zátěži smíšenou potravou.

Ve studiích fáze 3 vedlo podání kanagliflozinu 300 mg jednou denně před jídlem k většímu snížení postprandiální glukózy, než bylo pozorováno u dávky 100 mg jednou denně. Tento účinek 300 mg dávky kanagliflozinu může být částečně způsoben lokální inhibicí střevního SGLT1 (důležitý transportér glukózy ve střevě) spojenou s přechodně vyšší koncentrací kanagliflozinu uvnitř střeva před absorpcí léčivého přípravku (kanagliflozin je slabě účinným inhibitorem přenašeče SGLT1). Studie neprokázaly malabsorpci glukózy způsobenou kanagliflozinem.

METFORMIN

Metformin je biguanid s antihyperglykemickým účinkem, který snižuje bazální i postprandiální hladinu glukózy v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulinu, a proto nezpůsobuje hypoglykemii.

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- ve svalech zvýšením citlivosti na inzulin, zlepšením periferní absorpce a využití glukózy,
- prodlevou absorpce glukózy ve střevech.

Působením na glykogensyntázu stimuluje metformin intracelulární syntézu glykogenu. Zvyšuje transportní kapacitu membránových přenašečů glukózy GLUT-1 a GLUT-4.

Metformin u člověka příznivě ovlivňuje metabolismus tuků, nezávisle na jeho vlivu na glykemii. Kontrolované střednědobé nebo dlouhodobé klinické studie při používání terapeutických dávek ukázaly, že metformin snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDLC i triglyceridů.

Farmakodynamické účinky kanagliflozinu

Po jednotlivé dávce i opakovaných perorálních dávkách kanagliflozinu pacientům s diabetem typu 2 byla pozorována na dávce závislá snížení RT_G a zvýšení UGE. Od výchozí hodnoty RT_G přibližně 13 mmol/l byla u dávky 300 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 pozorována ve studiích fáze 1 maximální suprese průměrné 24hodinového RT_G na přibližně 4 mmol/l až 5 mmol/l, což ukazuje na nízké riziko u hypoglykemie navozené léčbou. U pacientů s diabetem typu 2, kterým bylo ve studiích fáze 1 podáváno 100 nebo 300 mg kanagliflozinu jednou denně v rozsahu 77 g/den až 119 g/den vedlo snížení RT_G ke zvýšení UGE; pozorované UGE odpovídá úbytku 308 kcal/den až 476 kcal/den. Snížení RT_G a zvýšení UGE byla u pacientů s diabetem typu 2 trvalá během 26týdenního období podávání. Byla pozorována střední zvýšení (většinou < 400 ml až 500 ml) denního objemu moči, která se udržela během sedmi dní podávání. Vylučování kyseliny močové močí bylo při podávání kanagliflozinu přechodně zvýšeno (zvýšení o 19 % ve srovnání s počátečním stavem 1. den a pokles na 6 % ve 2. dni a na 1 % ve 13. dni). To bylo provázeno trvalým snížením koncentrací kyseliny močové v séru o přibližně 20 %.

Klinická účinnost a bezpečnost

Souběžné podávání kanagliflozinu a metforminu bylo studováno u pacientů s diabetem typu 2, u kterých nedošlo k dostatečné kontrole glykemie podávání metforminu samotného nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy.

S přípravkem Vokanamet nebyly provedeny žádné klinické studie účinnosti, avšak na zdravých dobrovolnících byla prokázána bioekvivalence mezi přípravkem Vokanamet a kanagliflozinem a metforminem podávanými souběžně v samostatných tabletách.

KANAGLIFLOZIN

V devíti dvojitě zaslepených kontrolovaných klinických studiích účinnosti a bezpečnosti provedených k posouzení klinické účinnosti a bezpečnosti bylo hodnoceno celkem 10,285 pacientů s diabetem typu 2, z nichž 5 151 bylo léčeno kanagliflozinem v kombinaci s metforminem. Rozdělení podle rasy bylo 72 % bělochů, 16 % asiátů, 4 % černochů a 8 % ostatní skupiny. 16 % pacientů byli hispánci. Přibližně 58 % pacientů byli muži. Průměrný věk pacientů byl 59,6 let (rozpětí 21 let až 96 let); 3 082 pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 510 pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. 58 % pacientů mělo body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebem kontrolované studie

Kanagliflozin byl hodnocen jako monoterapie, ve dvojkombinaci s metforminem, ve dvojkombinaci se sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a pioglitazonem a jako přídatná léčba s inzulinem (tabulka 3). Celkově poskytl kanagliflozin klinicky a statisticky významné ($p < 0,001$) výsledky ve srovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), v procentu pacientů, kteří dosáhli $HbA_{1c} < 7$ %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve 2hodinové postprandiální glukóze (PPG). Dále byla ve srovnání s placebem pozorována snížení tělesné hmotnosti a systolického tlaku krve.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií^a

Dvojkombinace s metforminem (26 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	7,94	7,95	7,96
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,79	-0,94	-0,17
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	88,7	85,4	86,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trojkombinace s metforminem a sulfonylureou (26 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin a sulfonylurea		Placebo + metformin a sulfonylurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,13	8,13	8,12
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90;-0,52)	-0,92 ^b (-1,11;-0,73)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	93,5	93,5	90,8
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1;-0,7)	-2,0 ^b (-2,7;-1,3)	N/A ^c
Doplňková léčba s inzulinem^d (18 týdnů)			
	Kanagliflozin + inzulin		Placebo + inzulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,33	8,27	8,20
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	96,9	96,7	97,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

^b p < 0,001 ve srovnání s placebem.

^c Neaplikovatelné.

^d Kanagliflozin jako přídatná léčba k inzulinu (s dalším antidiabetikem nebo bez něj).

Navíc ke studiím popsaným výše byly výsledky glykemické účinnosti v 18týdenní substudii s dvojkombinací se sulfonylureou a v 26týdenní studii s trojkombinací s metforminem a pioglitazonem v podstatě srovnatelné s výsledky dosaženými v dalších studiích.

Jednoúčelová studie prokázala, že souběžné podávání kanagliflozinu 50 mg a 150 mg dávkovaného dvakrát denně v dvojkombinaci s metforminem vede ke klinicky i statisticky významným výsledkům v porovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně HbA_{1c}, v procentu pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7 %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve snížení tělesné hmotnosti, jak je ukázáno v tabulce 4.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií s kanagliflozinem podávaným dvakrát denně^a

	Kanagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg dvakrát denně (N=93)	150 mg dvakrát denně (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	7,63	7,53	7,66
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,45	-0,61	-0,01
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	90,59	90,44	90,37
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,8	-3,2	-0,6
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii.

^b $p < 0,001$ ve srovnání s placebem.

^c Neaplikovatelné.

^d $p=0.013$ ve srovnání s placebem.

Aktivní látkou kontrolované studie

Kanagliflozin byl srovnáván s glimepiridem jakou součást dvojkombinace s metforminem a porovnáván se sitagliptinem jakou součást trojkombinace s metforminem a sulfonyleureou (tabulka 5). Kanagliflozin 100 mg ve dvojkombinaci s metforminem poskytl podobné snížení HbA_{1c} od počátečních hodnot a 300 mg poskytlo vyšší snížení ($p < 0,05$) HbA_{1c} ve srovnání s glimepiridem, takže byla prokázána noninferiorita. U menšího podílu pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně (5,6 %) a kanagliflozinem 300 mg jednou denně (4,9 %) se během 52 týdnů léčby vyskytla alespoň jedna epizoda/příhoda hypoglykemie ve srovnání se skupinou léčenou glimepiridem (34,2 %). Ve studii srovnávající kanagliflozin 300 mg se sitagliptinem 100 mg v trojkombinaci s metforminem a sulfonyleureou se u kanagliflozinu prokázala noninferiorita ($p < 0,05$) a vyšší ($p < 0,05$) snížení HbA_{1c} ve srovnání se sitagliptinem. Výskyt epizod/příhod hypoglykemie u kanagliflozinu 300 mg jednou denně byl 40,7 % a u sitagliptinu 100 mg 43,2 %. Byla pozorována významná zlepšení tělesné hmotnosti a snížení systolického tlaku krve ve srovnání jak s glimepiridem tak i sitagliptinem.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti z aktivní látkou kontrolovaných klinických studií^a
Srovnání s glimepiridem v dvojkombinaci s metforminem (52 týdnů)

Srovnání s glimepiridem v dvojkombinaci s metforminem (52 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrovaný) + metformin (N = 482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA _{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	7,78	7,79	7,83
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-0.01 ^b (-0,11; 0,09)	-0.12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA _{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Tělesná hmotnosti			
Počáteční (průměr) v kg	86,8	86,6	86,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-5.2 ^b (-5.7; -4.7)	-5.7 ^b (-6.2; -5.1)	N/A ^c

Srovnání se sitagliptinem v trojkombinaci s metforminem a sulfonyleureou (52 týdnů)		
	Kanagliflozin 300 mg + metformin a sulfonyleurea (N = 377)	Sitagliptin 100 mg + metformin a sulfonyleurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Počáteční (průměr)	8,12	8,13
Změna od počátku (upravený průměr)	-1,03	-0,66
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	47,6	35,3
Tělesná hmotnost		
Počáteční (průměr) v kg	87,6	89,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,5	0,3
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

^b $p < 0,05$.

^c Neaplikovatelné.

^d $p < 0,001$.

Zvláštní populace

Ve dvou studiích u zvláštních populací (starší pacienti a pacienti s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění) byl kanagliflozin přidán k současně stabilní léčbě diabetu (dieta, monoterapie nebo kombinační terapie).

Starší pacienti

Celkem 714 pacientů ve věku ≥ 55 let až ≤ 80 let (227 pacientů ve věku 65 let až < 75 let a 46 pacientů ve věku 75 let až < 80 let) s nedostatečnou kontrolou glykémie při současné léčbě diabetu (antidiabetika a/nebo dieta a cvičení) se účastnilo dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie trvající 26 týdnů. Ve srovnání s placebem byly pozorovány statisticky významné ($p < 0,001$) změny od počátečního HbA_{1c} u 100 mg jednou denně -0,57 % a u 300 mg jednou denně -0,70 % (viz body 4.2 a 4.8).

Glukóza v plazmě nalačno

Ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích vedla léčba kanagliflozinem v monoterapii nebo jako přídatná léčba k jednomu nebo dvěma antidiabetikům k průměrné změně od výchozího stavu oproti placebo u FPG od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l u kanagliflozinu 100 mg jednou denně a od -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l u kanagliflozinu 300 mg jednou denně. Toto snížení trvalo po dobu léčby a po prvním dni léčby dosáhlo téměř maxima.

Postprandiální glukóza

Při požití smíšené potravy kanagliflozin v monoterapii nebo jako přídatná léčba k jednomu nebo dvěma perorálním antidiabetikům snížil postprandiální glukózu (PPG) od výchozího stavu ve srovnání s placebem o -1,5 mmol/l až -2,7 mmol/l u kanagliflozinu 100 mg jednou denně a o -2,1 mmol/l až -3,5 mmol/l u kanagliflozinu 300 mg jednou denně vzhledem ke snížení koncentrace glukózy před jídlem a snížení výchyly postprandiální glukózy.

Tělesná hmotnost

Kanagliflozin 100 mg a 300 mg jednou denně ve dvojkombinaci nebo trojkombinaci vedl po 26 týdnech ve srovnání s placebem ke statisticky významným snížením procenta tělesné hmotnosti. Ve dvou 52týdenních aktivní látkou kontrolovaných studiích srovnávajících kanagliflozin s glimepiridem a sitagliptinem se udržovala statisticky významná průměrná snížení procenta tělesné hmotnosti u kanagliflozinu 100 mg jednou denně jako přídatné léčby k metforminu -4,2 % a u kanagliflozinu 300 mg jednou denně -4,7 % ve srovnání s kombinací s glimepiridem a metforminem (1,0 %) a -2,5 %

u kanagliflozinu 300 mg jednou denně v kombinaci s metforminem a sulfonylureou srovnávanou se sitagliptinem v kombinaci s metforminem a sulfonylureou (0,3 %).

U podskupiny pacientů (N = 208) z aktivní látkou kontrolované studie s dvojkombinací s metforminem, která podstoupila denzitometrické vyšetření (DXA) a počítačovou tomografii (CT) břicha k vyhodnocení tělesné kompozice, se prokázalo, že přibližně dvě třetiny ztráty tělesné hmotnosti při podávání kanagliflozinu byly způsobeny úbytkem tuku s podobnými ztrátami viscerálního a podkožního tuku. Dvě stě jedenáct (211) pacientů z klinické studie u starších pacientů se účastnilo podstudie, která hodnotila tělesnou kompozici za pomoci DXA analýzy. Prokázalo se, že přibližně dvě třetiny ztráty tělesné hmotnosti spojené s podáváním kanagliflozinu byly ve srovnání s placebem způsobeny úbytkem tuku. V kostní denzitě trabekulárních a kortikálních oblastí nedošlo k významným změnám.

Kardiovaskulární riziko

Byla provedena prospektivní předem specifikovaná metaanalýza nezávisle hodnotící závažné kardiovaskulární příhody z klinických studií fází 2 a 3 u 9 632 pacientů s diabetem typu 2, včetně 4 327 pacientů (44,9 %) s kardiovaskulárním onemocněním nebo s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění, kteří se účastní probíhající kardiovaskulární studie. Poměr rizika pro kanagliflozin oproti kombinaci aktivního a placebového komparátoru pro primární cílový parametr (čas do příhody, kam patřily kardiovaskulární úmrtí, nefatální cévní mozková příhoda, nefatální infarkt myokardu a nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci) byl 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22). Proto se ve srovnání s komparátorem neprokázalo u kanagliflozinu zvýšení kardiovaskulárního rizika. Poměry rizika pro dávky 100 mg a 300 mg jednou denně byly podobné.

Krevní tlak

V analýze čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných studiích (N=2 313) vedla léčba kanagliflozinem 100 mg a 300 mg jednou denně k průměrnému snížení systolického krevního tlaku o -3,9 mmHg, resp. -5,3 mmHg ve srovnání s placebem (-0,1 mmHg) a menšímu vlivu na diastolický tlak krve s průměrnou změnou -2,1 mmHg u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, -2,5 mmHg u kanagliflozinu 300 mg jednou denně ve srovnání s placebem (-0,3 mmHg). Ke zřejmému vlivu na srdeční rytmus nedošlo.

Pacienti s počátečním $HbA_{1c} > 10 \%$ až $\leq 12 \%$

Substudie u pacientů s počátečním $HbA_{1c} > 10 \%$ až $\leq 12 \%$ s kanagliflozinem v monoterapii vedla ke snížení HbA_{1c} (neupraveno placebem) od počátečního stavu o -2,13 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, resp. o -2,56 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně.

METFORMIN

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) potvrdila u pacientů s diabetem typu 2 dlouhodobý přínos intenzivní kontroly hladin glukózy v krvi. Analýzou výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem poté, co se dieta jako jediný prostředek léčby neosvědčila, byl zjištěn:

- významný pokles absolutního rizika všech komplikací spojených s diabetem ve skupině pacientů léčených metforminem (29,8 případů/1000 paciento-roků) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 případů/1000 paciento-roků), $p = 0,0023$, a ve srovnání se skupinami pacientů léčených kombinací s deriváty sulfonylmočoviny a inzulinovou monoterapií (40,1 případů/1000 paciento-roků), $p = 0,0034$,
- významný pokles absolutního rizika mortality v souvislosti s diabetem: metformin 7,5 případů/1000 paciento-roků, samotná dieta 12,7 případů/1000 paciento-roků, $p = 0,017$,
- významný pokles absolutního rizika celkové mortality: 13,5 případů/1000 paciento-roků u metforminu ve srovnání s 20,6 případů/1000 paciento-roků u samotné diety ($p = 0,011$) a ve srovnání s 18,9 případů/1000 paciento-roků u skupin a kombinovanou sulfonylmočovinnou a inzulinovou monoterapií ($p = 0,021$),
- významný pokles absolutního rizika infarktu myokardu: u metforminu 11 případů/1000 paciento-roků, u samotné diety 18 případů/1000 paciento-roků ($p = 0,01$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vokanamet u všech podskupin pediatrické populace u diabetu typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

VOKANAMET

Bioekvivalenční studie u zdravých dobrovolníků prokázala, že kombinované tablety Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, a 150 mg/1000 mg jsou bioekvivalentní jako souběžné podávání odpovídajících dávek kanagliflozinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

Podávání přípravku Vokanamet 150 mg/1000 mg s jídlem nevedlo k žádné změně celkové expozice kanagliflozinu. U metforminu nedošlo k žádné změně hodnoty AUC, celková koncentrace metforminu v plazmě však při podávání s jídlem o 16 % poklesla. U obou složek se v ustáleném stavu prodloužila doba do maximální koncentrace v plazmě (u kanagliflozinu 2 hodiny, u metforminu 1 hodina). Tyto změny nejsou pravděpodobně klinicky významné. Protože se metformin doporučuje podávat s jídlem, aby se snížil výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků, doporučuje se i Vokanamet, který obsahuje metformin, užívat s jídlem.

KANAGLIFLOZIN

Farmakokinetiky kanagliflozinu u zdravých dobrovolníků a pacientů s diabetem typu 2 jsou v zásadě podobné. Po perorálním podání jedné dávky 100 mg a 300 mg u zdravých dobrovolníků byl kanagliflozin rychle absorbován a vrcholové koncentrace v plazmě (medián T_{max}) bylo dosaženo 1 hodinu až 2 hodiny po podání dávky. C_{max} v plazmě a AUC kanagliflozinu se zvyšovaly úměrně dávce od 50 mg do 300 mg. Terminální poločas ($t_{1/2}$) (vyjádřený jako průměr $\pm$ standardní odchylka) byl $10,6 \pm 2,13$ hodiny pro dávku 100 mg a $13,1 \pm 3,28$ hodiny pro dávku 300 mg. Rovnovážného stavu bylo dosaženo po 4 dnech až 5 dnech podávání kanagliflozinu jednou denně v dávce 100 mg až 300 mg. Kanagliflozin nevykazuje farmakokinetiku závislou na čase a po opakovaném podání dávek 100 mg a 300 mg se hromadí v plazmě až do 36 %.

Absorpce

Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání kanagliflozinu je přibližně 65 %. Současné podání jídla s vysokým obsahem tuku s kanagliflozinem nemělo vliv na farmakokinetiku kanagliflozinu, proto lze přípravek Vokanamet užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 4.2).

Distribuce

Průměrný distribuční objem (V_d) kanagliflozinu v rovnovážném stavu po jednorázové intravenózní infuzi zdravým dobrovolníkům byl 119 l, což ukazuje na rozsáhlou distribuci do tkání. Kanagliflozin se vysoce váže na bílkoviny plazmy (99 %), zejména na albumin. Vazba na bílkoviny není závislá na koncentraci kanagliflozinu v plazmě. Vazba na bílkoviny se významně nemění u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

Biotransformace

Nejvýznamnější metabolickou cestou kanagliflozinu je O-glukuronidace; kanagliflozin je glukuronidován hlavně UGT1A9 a UGT2B4 na dva inaktivní O-glukuronidové metabolity. (Oxidativní) metabolismus kanagliflozinu zprostředkovaný CYP3A4 je u člověka minimální (přibližně 7 %).

Ve studiích *in vitro* kanagliflozin při vyšších než terapeutických dávkách neinhiboval cytochrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 anebo CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani

neindukoval CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na CYP3A4 (viz bod 4.5).

Eliminace

Po podání jedné perorální dávky [^{14}C] kanagliflozinu zdravým dobrovolníkům se 41,5 %; 7,0 % a 3,2 % podané radioaktivní dávky objevilo ve stolici jako kanagliflozin, hydroxylovaný metabolit a O-glukuronidový metabolit. Enterohepatální cirkulace kanagliflozinu byla zanedbatelná.

Přibližně 33 % podané radioaktivní dávky bylo vyloučeno močí, hlavně jako O-glukuronidové metabolity (30,5 %). Méně než 1 % dávky se vyloučilo močí jako nezměněný kanagliflozin. Renální clearance kanagliflozinu 100 mg a 300 mg byla v rozsahu 1,30 ml/min až 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je látka s nízkou clearance, s průměrnou systémovou clearance u zdravých dobrovolníků po intravenózním podání 192 ml/min.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Otevřená studie s jednorázovým podáním hodnotila farmakokinetiku kanagliflozinu 200 mg u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (klasifikováno pomocí CrCl stanovené Cockcroft-Gaultovou rovnicí) ve srovnání se zdravými jedinci. Tato studie zahrnovala 8 subjektů s normální funkcí ledvin ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$), 8 subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} 50 \text{ ml/min}$ až $< 80 \text{ ml/min}$), 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} 30 \text{ ml/min}$ až $< 50 \text{ ml/min}$) a 8 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) a také 8 subjektů s ESRD na hemodialýze.

C_{max} kanagliflozinu byla mírně zvýšena o 13 %, 29 % a 29 % u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, ale nebyla zvýšena u subjektů na hemodialýze. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky byla AUC kanagliflozinu v plazmě zvýšena o přibližně 17 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, o 63 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 50 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, byla však podobná u subjektů s ESRD a zdravých dobrovolníků.

Kanagliflozin je dialýzou odstraňován zanedbatelně.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s Child-Pugh třídy A (lehkou poruchou funkce jater) byly po jednorázovém podání kanagliflozinu v dávce 300 mg poměry geometrických průměrů C_{max} a AUC_{∞} 107 %, resp. 110 % a u pacientů s Child-Pugh třídy B (středně těžká porucha funkce jater) byly 96 %, resp. 111 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater.

Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky významné.

Starší pacienti (≥ 65 věku)

Věk neměl, podle analýzy farmakokinetiky v populaci, na farmakokinetiku kanagliflozinu klinicky významný vliv (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Studie charakterizující farmakokinetiku kanagliflozinu u pediatrických pacientů nebyly provedeny.

Další zvláštní skupiny populace

Farmakogenetika

UGT1A9 a UGT2B4 podléhají genetickému polymorfismu. Ve sloučené analýze klinických údajů se u jedinců s alelou UGT1A9*1/*3 pozorovalo zvýšené AUC kanagliflozinu o 26 % a u jedinců s alelou UGT2B4*2/*2 pozorovalo zvýšené AUC kanagliflozinu o 18 %. Nepředpokládá se, že tato zvýšení expozice kanagliflozinu jsou klinicky významná. Vliv toho, že je někdo homozygot (UGT1A9*3/*3 $< 0,1$ %), je pravděpodobně výraznější, ale nebyl zkoumán.

Pohlaví, rasa/etnicita nebo body mass index neměly, podle analýzy farmakokinetiky v populaci, klinicky významný vliv na farmakokinetiku kanagliflozinu.

METFORMIN

Absorpce

Po perorálním podání metformin-hydrochloridu je $C_{\max}$ dosaženo zhruba za 2,5 hodiny ($T_{\max}$). Absolutní biologická dostupnost z tablet s obsahem 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu je u zdravých osob přibližně 50-60 %. Po perorálním podání tvoří neabsorbovaný podíl ve stolici 20-30 %.

Absorpce metforminu je po perorálním podání saturační a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární.

Při dodržování doporučených dávek metforminu a dávkovacího režimu se stálých koncentrací v plazmě, které jsou nižší než 1 µg/ml, dosahuje do 24-48 hodin. V kontrolovaných klinických studiích nepřevyšovaly $C_{\max}$ 5 µg/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Potrava snižuje míru absorpce metforminu a mírně ji prodlužuje. Po perorálním podání 850 mg tablety byla zjištěna o 40 % nižší maximální koncentrace v plasmě; pozorováno bylo také snížení AUC o 25 % a prodloužení doby do dosažení maximální koncentrace v plazmě o 35 minut. Klinický význam tohoto poklesu není znám.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Metformin se rozděluje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi je nižší než maximální koncentrace v plazmě a je jí dosaženo přibližně ve stejném čase. Červené krvinky s největší pravděpodobností představují sekundární distribuční prostor. Průměrná hodnota V_d ležela v intervalu 63 – 276 l.

Biotransformace

Metformin se vylučuje močí v nezměněné formě. U člověka nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což ukazuje, že se metformin hydrochlorid vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je zdánlivý terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodin.

Při zhoršení funkcí ledvin se renální clearance snižuje úměrně ke clearance kreatininu a poločas eliminace se tak prodlužuje, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.

Pediatrická populace

Hodnocení jednorázového podání: Po jednorázové dávce 500 mg metformin hydrochloridu vykazovali pediatričtí pacienti stejný farmakokinetický profil jako zdravé dospělé osoby.

Hodnocení vícenásobného podávání: údaje pocházejí z jediné studie. Po opakovaných dávkách 500 mg dvakrát denně po dobu 7 dní poklesla u pediatrických pacientů $C_{\max}$ zhruba o 33 % a AUC_{0-t} přibližně o 40 % v porovnání s dospělými diabetiky, kteří užívali opakovaně dávku 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů. Protože se však dávkování upravuje individuálně podle hladin glukózy v krvi, má tato informace omezený klinický význam.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kanagliflozin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Kanagliflozin neprokázal žádné účinky na fertilitu a časný embryonální vývoj u potkana při expozicích až 19krát vyšších oproti expozicím u člověka při maximální doporučené dávce u člověka (MRHD).

Ve studii sledující embryo-fetální vývoj potkanů byla pozorována opožděná osifikace metatarzálních kostí při systémových expozicích 73násobně a 19násobně vyšší, než jsou klinické expozice při dávkách 100 mg a 300 mg. Není známo, zda může opožděná osifikace charakterizovat účinek kanagliflozinu na vápníkovou homeostázu pozorovanou u dospělých potkanů.

V pre a postnatálních vývojových studiích byl kanagliflozin podáván samicím potkanům od 6. dne březosti do 20. dne laktace, což mělo za následek snížení tělesné hmotnosti u mužského a ženského potomstva při toxických dávkách u matky > 30 mg/kg/den (expozice kanagliflozinu ≥ 5 , 9násobkem expozice u člověka při MHRD). Toxicita matky byla omezena na snížení tělesné hmotnosti.

Studie provedené u mláďat potkanů, kterým byl podáván kanagliflozin ode dne 1 až do dne 90 po narození, nevykazovaly zvýšenou citlivost ve srovnání s účinky, jaké byly pozorovány u dospělých potkanů. Nicméně byla pozorována dilatace ledvinové pánvičky s NOEL (No Observed Effect Level) při expozicích odpovídajících 2,4 - 0,6násobku klinické expozice při dávce 100 mg a 300 mg, která se plně neupravila během 1měsíčního období zotavení. Trvalé poškození ledvinové tkáně u mláďat potkana lze s největší pravděpodobností přičíst snížené schopnosti ledvin potkanů zvládnout kanagliflozinem indukované zvýšení objemu moči, protože funkční dozrávání ledvin u potkanů pokračuje až 6 týdnů věku.

Kanagliflozin nezvyšoval výskyt tumorů u samců a samic myší ve 2leté studii s dávkami 10, 30 a 100 mg/kg. Nejvyšší dávka 100 mg/kg odpovídala až 14násobku klinické dávky 300 mg, založeno na expozici AUC. Kanagliflozin zvyšoval výskyt testikulárních tumorů Leydigových buněk u samců potkanů při všech zkoušených dávkách (10, 30 a 100 mg/kg); nejnižší dávka 10 mg/kg je přibližně 1,5násobkem klinické dávky 300 mg, založeno na expozici AUC. Vyšší dávky kanagliflozinu (100 mg/kg) u samců a samic potkanů zvyšovaly výskyt feochromocytomů a tumorů renálních tubulů. Hladina, při které nebyl pozorován žádný účinek (NOEL), 30 mg/kg/den na základě AUC u feochromocytomů a nádorů renálních tubulů je přibližně 4,5násobkem expozice při denní klinické dávce 300 mg. Na základě předklinických a klinických mechanistických studií se tumory Leydigových buněk, nádory renálních tubulů a feochromocytomy považují za specifické pro potkany. Kanagliflozinem navozené nádory renálních tubulů a feochromocytomy u potkanů byly pravděpodobně způsobeny malabsorpcí sacharidů jako důsledku intestinální inhibiční aktivity SGLT1 ve střevě potkanů způsobené kanagliflozinem; mechanistické klinické studie neprokázaly malabsorpci sacharidů u člověka při dávkách kanagliflozinu až do 2násobku maximální doporučené klinické dávky. Tumory Leydigových buněk jsou spojeny se zvýšením luteinizačního hormonu (LH), což je známý mechanismus tvorby nádorů Leydigových buněk u potkanů. Ve 12týdenní klinické studii se u mužů léčených kanagliflozinem nestimulovaný LH nezvyšoval.

Metformin

Z předklinických údajů získaných v konvenčních studiích bezpečnosti, farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a fertility nevyplývají pro člověka žádná zvláštní rizika.

Posouzení rizik pro životní prostředí: klinické používání léčivých látek obsažených v přípravku Vokanamet, tj. kanagliflozinu a metforminu, by nemělo mít na životní prostředí žádný vliv.

Kanagliflozin/metformin

Ve studii embryonálního vývoje plodu u potkanů způsoboval samotný metformin (300 mg/kg/den) neúplnou až zcela chybějící osifikaci; naproti tomu samotný kanagliflozin (60 mg/kg/den) neměl žádný vliv. Při podávání kanagliflozinu/metforminu v dávkách 60/300 mg/kg/den (hladina expozice byla při dávkách 300/2000 mg u kanagliflozinu 11násobkem a u metforminu 13násobkem klinické expozice) byly účinky v porovnání se samotným metforminem výraznější.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Hypromelóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

150 mg/1000 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s bezpečnostním uzávěrem, s natavenou fólií, s vysoušedlem.
Lahvička obsahuje 20 nebo 60 potahovaných tablet.

Velikost balení:

1 x 20 potahovaných tablet
1 x 60 potahovaných tablet
180 (3x60) potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. dubna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.
- Při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety
Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety
Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety
Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 50 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum a metformini hydrochloridum 850 mg.

Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 50 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum a metformini hydrochloridum 1000 mg.

Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 150 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum a metformini hydrochloridum 850 mg.

Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 150 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum a metformini hydrochloridum 1000 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

20 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, které nelze vydávat odděleně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1000 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety
Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety
Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety
Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 50 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum a metformini hydrochloridum 850 mg.
Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 50 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum a metformini hydrochloridum 1000 mg.
Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 150 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum a metformini hydrochloridum 850 mg.
Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 150 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum a metformini hydrochloridum 1000 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

20 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALE

ŠTÍTEK (vícečetné balení)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety
Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety
Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety
Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 50 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum a metformini hydrochloridum 850 mg.
Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 50 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum a metformini hydrochloridum 1000 mg.
Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 150 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum a metformini hydrochloridum 850 mg.
Jedna potahovaná tableta obsahuje canagliflozinum 150 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum a metformini hydrochloridum 1000 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 180 potahovaných tablet (3 balení po 60)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

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

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety
Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety
Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety
Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety

canagliflozinum/metformini hydrochloridum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Vokanamet a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vokanamet užívat
3. Jak se Vokanamet užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Vokanamet uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Vokanamet a k čemu se používá

Vokanamet obsahuje dvě různé léčivé látky: kanagliflozin a metformin. To jsou dvě léčivé látky, které účinkují současně rozdílným mechanismem, aby snížily hladinu glukózy v krvi u dospělých pacientů s diabetem typu 2 (cukrovkou).

Přípravek Vokanamet lze užívat buď samostatně, nebo spolu s dalšími přípravky, které můžete užívat k léčbě diabetu typu 2 [např. inzulin, inhibitor DPP-4 (např. sitagliptin, saxagliptin nebo linagliptin), derivát sulfonylurey (např. glimepirid nebo glipizid) nebo pioglitazon], aby se snížila hladina cukru v krvi. Pravděpodobně k léčbě diabetu typu 2 již užíváte jeden nebo více takových přípravků.

Vokanamet je užíván, pokud cukr v krvi nelze adekvátně kontrolovat metforminem samotným nebo jeho kombinací s jiným antidiabetickým lékem. Jestliže již užíváte obě léčivé látky, kanagliflozin a metformin, odděleně ve dvou tabletách, Vokanamet je může nahradit v jedné tabletě.

Je důležité, abyste dodržel(a) doporučení pro dietu a cvičení daná lékařem nebo zdravotní sestrou.

Co je diabetes (cukrovka) typu 2?

Diabetes typu 2 je onemocnění, při kterém Vaše tělo nevytváří dostatek inzulinu, a inzulin, který Vaše tělo vytváří, nepracuje tak dobře, jak by měl. Vaše tělo může také vytvářet příliš mnoho cukru.

Dojde-li k tomu, cukr (glukóza) se hromadí v krvi. To může vést k závažným zdravotním stavům, jako je onemocnění srdce, onemocnění ledvin, slepota a amputace.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vokanamet užívat

Neužívejte Vokanamet

- jestliže jste alergický(á) na kanagliflozin, metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte problémy s ledvinami nebo játry,
- jestliže máte závažnou infekci,
- jestliže jste ztratil(a) velké množství tekutin z těla (dehydratace), např. po dlouhotrvajícím nebo závažném průjmu, nebo jestliže jste zvracel(a) několikrát za sebou,
- jestliže máte diabetické pre-koma,
- jestliže máte diabetickou ketoacidózu (komplikaci diabetu s vysokou hladinou cukru v krvi, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, pocitem na zvracení nebo zvracením),
- jestliže jste v nedávné době měl(a) srdeční infarkt nebo máte závažné oběhové potíže, například „šok“ nebo potíže s dýcháním,
- jestliže v nadměrné míře požíváte alkohol (ať již denně nebo občas),
- jestliže máte nebo jste nedávno měl(a) srdeční selhání.

Upozornění a opatření

Poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou před užitím přípravku a během léčby:

- o tom, co můžete udělat, abyste zabránil(a) ztrátám tekutin (dehydrataci).
- máte diabetes (cukrovku) typu 1 (Vaše tělo nevytváří žádný inzulín). Přípravek Vokanamet se nesmí používat k léčbě tohoto onemocnění.
- jestliže se u Vás objeví rychlý úbytek tělesné hmotnosti, pocit na zvracení nebo zvracení, bolesti břicha, nadměrná žízeň, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost, neobvyklá ospalost nebo únava, nasládlý dech, sladkánebo kovová chuť v ústech, nebo zvláštní zápach Vaší moči nebo potu, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší zdravotnické zařízení. Tyto příznaky mohou být známkou „diabetické ketoacidózy“ – problém, který se může vyskytovat v souvislosti s cukrovkou z důvodu zvýšených hladin ketolátek zjištěných ve Vaší moči nebo krvi. Riziko vzniku diabetické ketoacidózy může být zvýšeno dlouhodobým hladověním, nadměrnou konzumací alkoholu, dehydratací, náhlým snížením dávky inzulínu nebo vyšší potřebou inzulínu z důvodu chirurgického výkonu nebo závažného onemocnění.
- jestliže jste někdy trpěl(a) závažným onemocněním srdce nebo jste měl(a) cévní mozkovou příhodu.
- jestliže užíváte léky na snížení krevního tlaku (antihypertenziva) anebo jste někdy měl(a) nízký krevní tlak (hypotenzi). Více informací je uvedeno níže v bodě „Další léčivé přípravky a Vokanamet“.

Funkce ledvin

Před užíváním tohoto přípravku a během něj Vám budou kontrolovány ledviny krevním testem.

Sledujte případné nežádoucí účinky

Laktátová acidóza je naléhavý zdravotní stav, který vyžaduje hospitalizaci v nemocnici. Jestliže pociťujete některou ze známek laktátové acidózy, které zahrnují pocit na zvracení (nevolnost) anebo zvracení, bolest břicha, značnou slabost, svalové křeče, nevysvětlitelný úbytek tělesné hmotnosti, rychlý dech anebo pocit, že jste nachlazený(á) nebo se necítíte dobře, **přestaňte okamžitě Vokanamet užívat a kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte pomoc v nejbližší nemocnici.** Viz bod 4.

Operace a rentgenová vyšetření

Jestliže užíváte Vokanamet, řekněte to svému lékaři, pokud máte podstoupit:

- operaci s celkovou, spinální nebo epidurální anestezí; je možné, že budete muset přestat Vokanamet několik dní před a po zákroku užívat;
- rentgenové vyšetření, při kterém vám bude do těla vstříknuta kontrastní látka; před nebo v průběhu rentgenového vyšetření a dva nebo více dní po něm nesmíte Vokanamet užívat. Předtím, než jej začnete znovu užívat, Vám bude vyšetřena funkce ledvin.

Váš lékař rozhodne, jestli po dobu, kdy Vokanamet neužíváte, potřebujete jinou léčbu ke snižování hladiny cukru v krvi. Je důležité, abyste se řídil(a) přesně pokyny svého lékaře.

Glukóza v moči

Vzhledem k tomu, jak tento přípravek účinkuje, bude během užívání tohoto léčivého přípravku zkouška moči pozitivní na cukr (glukózu).

Děti a dospívající

Vokanamet se nedoporučuje u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a Vokanamet

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to kvůli tomu, že tento přípravek může ovlivnit způsob, jakým účinkují některé jiné léčivé přípravky. Také některé jiné léčivé přípravky mohou ovlivnit, jak účinkuje tento přípravek.

Zejména upozorněte lékaře, pokud užíváte jakýkoli z dále uvedených léčivých přípravků:

- inzulin nebo derivát sulfonylurey (např. glimepirid nebo glipizid) k léčbě diabetu – Váš lékař může snížit dávku, aby se vyhnul přílišnému snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykémii).
- léčivé přípravky ke snížení krevního tlaku (antihypertenziva) včetně diuretik (užívají se k odstranění nadměrného množství vody v těle, též známé jako močopudné přípravky), protože i tento přípravek může snížit tlak krve snížením nadbytku vody v těle. Možné příznaky ztráty přílišného množství tekutin z těla jsou uvedeny v části „Dehydratace“ v bodě 4.
- třezalka tečkovaná (rostlinný přípravek k léčbě deprese).
- karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital (léky používané ke kontrole křečí).
- efavirenz nebo ritonavir (léky používané k léčbě infekce HIV).
- rifampicin (antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy).
- cholestyramin (přípravek používaný ke snížení hladiny cholesterolu v krvi). Viz bod 3 „Jak přípravek užívat“.
- digoxin nebo digitoxin (léčivé přípravky užívané k léčbě problémů se srdcem). Užíváte-li přípravek Vokanamet může být nutné sledování hladiny digoxinu nebo digitoxinu v krvi.
- dabigatran (přípravek na zředění krve, který snižuje riziko tvorby krevních sraženin).
- léčivé přípravky s obsahem alkoholu. Viz bod „Vokanamet a alkohol“.
- jodové kontrastní látky (léčiva používaná při rentgenových vyšetřeních). Viz bod „Operace a rentgenová vyšetření“.
- cimetidin (léčivý přípravek užívaný k léčbě žaludečních problémů).
- kortikosteroidy (používají se k léčbě různých typů onemocnění, jako je závažný zánět kůže nebo astma), které se podávají ústy, injekčně nebo se inhalují.
- beta-2 agonisté, například salbutamol nebo terbutalin, k léčbě astmatu.

Vokanamet a alkohol

Pokud užíváte Vokanamet, nesmíte požívat větší množství alkoholu, ani nesmíte užívat léčivé přípravky, které alkohol obsahují. Pokud budete pít větší množství alkoholu, jste vystaven(a) většímu riziku hromadění kyseliny mléčné v krvi (laktátová acidóza). Riziko je ještě vyšší, pokud hladovíte, jste podvyživený(á) nebo máte jaterní obtíže. Viz bod „Sledujte případné nežádoucí účinky“ a bod 4.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Kanagliflozin, jedna ze složek přípravku Vokanamet, se v těhotenství užívat nesmí. Zeptejte se svého lékaře o nejlepší způsobu kontroly cukru v krvi bez užívání přípravku Vokanamet, jakmile zjistíte, že jste těhotná.

Neužívejte přípravek Vokanamet, pokud kojíte. Promluvte si se svým lékařem, zda přestat kojit, nebo ukončit užívání tohoto přípravku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Vokanamet nemá žádný nebo zanedbatelný účinek na schopnost řídit vozidla, jezdit na kole a používat nástroje nebo obsluhovat stroje. Při užívání tohoto léčivého přípravku však byly hlášeny závratě nebo točení hlavy, které mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Užívání přípravku Vokanamet s léčivými přípravky k léčbě diabetu zvanými deriváty sulfonylurey (např. glimepirid nebo glipizid) nebo inzulinem může zvýšit riziko příliš nízké hladiny cukru v krvi (hypoglykemie). Příznaky zahrnují rozmazané vidění, brnění rtů, třes, pocení, bledost, změnu nálady nebo pocit úzkosti nebo zmatenosti. To může ovlivnit Vaši schopnost řídit, jezdit na kole a používat nástroje nebo obsluhovat stroje. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u vás objeví jakýkoli příznak nízké hladiny cukru v krvi.

3. Jak se Vokanamet užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

V jakém množství se Vokanamat užívá

- Dávka přípravku Vokanamet je jedna tableta dvakrát denně.
- Síla přípravku Vokanamet, kterou budete užívat, závisí na Vašem zdravotním stavu a na tom, kolik kanagliflozinu a metforminu je zapotřebí ke snížení hladiny cukru v krvi.
- Váš lékař Vám předepíše sílu přípravku, která je pro Vás nejvhodnější.

Jak přípravek užívat

- Tabletou spolkněte celou a zapijte polovinou sklenice vody.
- Nejlepší je užívat tabletu s jídlem. To sníží riziko podráždění Vašeho žaludku.
- Snažte se užívat tabletu každý den ve stejném čase. Pomůže Vám to si zapamatovat užívání tablety.
- Pokud Vám Váš lékař předepsal kanagliflozin s jakýmkoli léčivým přípravkem ke snížení cholesterolu, jako je např. cholestyramin, měl(a) byste užívat kanagliflozin minimálně 1 hodinu před nebo 4 hodiny až 6 hodin po léku snižujícím hladinu cholesterolu.

Lékař může předepsat přípravek Vokanamet spolu s jiným antidiabetikem. Vždy užívejte všechny léčivé přípravky tak, jak Vám lékař doporučil, abyste dosáhl(a) co nejlepšího účinku na Vaše zdraví.

Dieta a cvičení

Pro kontrolu cukrovky se budete muset i nadále řídit doporučeními týkajícími se diety a cvičení od svého lékaře, lékárníka anebo zdravotní sestry. Zejména pokud dodržujete diabetickou dietu ke kontrole tělesné hmotnosti, pokračujte v ní i při užívání tohoto přípravku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vokanamet, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více přípravku Vokanamet než jste měl(a), okamžitě se poraďte s lékařem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vokanamet

- Zapomenete-li užít dávku, vezměte ji, jakmile si vzpomenete. Je-li však již téměř doba na užití další dávky, dávku vynechte.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Vokanamet

Hladiny cukru v krvi by se mohly zvýšit, pokud přestanete tento přípravek užívat. Nepřestávejte tento přípravek užívat bez rady s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat přípravek Vokanamet a co nejdříve vyhledejte lékaře, vyskytne-li se u Vás některý z dále uvedených závažných nežádoucích účinků:

Laktátová acidóza (velmi vzácné, může postihnout až 1 z 10 000 osob)

- nadměrné množství kyseliny mléčné v krvi (laktátová acidóza). Častěji k ní dochází u osob, které mají problémy s ledvinami. Laktátová acidóza může být způsobena zvýšeným příjmem alkoholu nebo dlouhotrvajícím hladověním.

Možnými příznaky laktátové acidózy jsou:

- nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení
- bolest břicha
- značná slabost
- svalové křeče
- nevysvětlitelný úbytek tělesné hmotnosti
- zrychlené dýchání.
- nachlazení nebo necítíte-li se dobře.

Přestaňte užívat přípravek Vokanamet a co nejdříve vyhledejte lékaře, vyskytne-li se u Vás některý z dále uvedených závažných nežádoucích účinků:

Dehydratace (méně časté, může postihnout až 1 ze 100 osob)

- Ztráta příliš velkého množství tekutin z těla (dehydratace). Dochází k tomu častěji u starších pacientů (ve věku ≥ 75 let), pacientů s potížemi s ledvinami a u pacientů užívajících močopudné přípravky (diuretika).

Možné příznaky dehydratace jsou:

- pocit závratě nebo točení hlavy;
- mdloba nebo pocit závratě nebo omdlávání po postavení se;
- velmi sucho v ústech nebo pocit lepení se jazyka na patro, pocit velké žízně;
- pocit velké slabosti nebo únavy;
- vylučování malého množství nebo žádné moči;
- rychlý tlukot srdce.

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší zdravotnické zařízení, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Diabetická ketoacidóza (vzácné, mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

Toto jsou příznaky diabetické ketoacidózy (viz bod 2 Upozornění a opatření)

- zvýšené hladiny „ketolátek“ ve Vaší moči nebo krvi
- rychlý úbytek tělesné hmotnosti
- pocit na zvracení nebo zvracení
- bolest břicha
- nadměrná žízeň
- rychlé a hluboké dýchání
- zmatenost
- neobvyklá ospalost nebo únava
- nasládlý dech, sladká nebo kovová chuť v ústech, nebo zvláštní zápach Vaší moči nebo potu.

Tyto příznaky se mohou objevit bez ohledu na hladinu glukózy v krvi. Lékař může rozhodnout o dočasném nebo úplném ukončení léčby přípravkem Vokanamet.

Informujte svého lékaře co nejdříve, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Hypoglykemie (velmi časté, mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie) – při užívání tohoto přípravku spolu s inzulinem nebo derivátem sulfonylurey (glimepiridem nebo glipizidem).

Možné příznaky nízké hladiny cukru v krvi jsou:

- rozmazané vidění;
- brnění rtů;
- třes, pocení, bledost;
- změna nálady nebo pocit úzkosti nebo pocit zmatenosti.

Lékař Vám poradí, jak léčit nízkou hladinu cukru v krvi a co dělat, pokud máte jakýkoli z výše uvedených příznaků.

Další nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky

- vaginální kvasinková infekce.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vyrážka nebo zarudnutí penisu nebo předkožky (kvasinková infekce);
- infekce močových cest;
- změny v močení (včetně častějšího močení nebo většího množství vyloučené moči, urgentní potřeba močení, potřeba močení v noci);
- zácpa;
- pocit žízně;
- pocit na zvracení (nevolnost);
- krevní testy mohou odhalit změny v hladinách tuku v krvi (cholesterolu) a nárůst počtu červených krvinek v krvi (hematokritu).

Méně časté nežádoucí účinky

- vyrážka nebo červená kůže, která může svědit a může zahrnovat bulky, mokvavou tekutinu nebo puchýře;
- kopřivka;
- krevní testy mohou odhalit změny související s funkcí ledvin (zvýšení kreatininu nebo urey) nebo zvýšenou hladinu draslíku;
- krevní testy mohou ukázat zvýšení hodnot fosfátů v krvi;
- zlomeniny kostí;
- selhání ledvin (zejména v důsledku velké ztráty tekutin z těla).

Není známo

- Závažná alergická reakce (může zahrnovat otok obličeje, rtů, úst, jazyka, nebo krku a může vést k obtížím s dýcháním nebo polykáním).

Nežádoucí účinky metforminu užívaného samostatně (neuvedené u kanagliflozinu)

- Velmi časté: pocit na zvracení (nevolnost), zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu.
- Časté: kovová chuť v ústech (porucha chuti).
- Velmi vzácné: pokles hladiny vitamínu B₁₂ (může způsobit anemii – nízký počet červených krvinek), poruchy v testech funkce jater, hepatitida (onemocnění jater) a svědění.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vokanamet uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nepoužívejte přípravek Vokanamet, pokud je obal poškozen nebo nese známky jakéhokoli narušení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Vokanamet obsahuje

- Léčivými látkami jsou canagliflozinum a metformini hydrochloridum (kanagliflozin a metformin-hydrochlorid).
 - Jedna 50 mg/850 mg tableta obsahuje canagliflozinum 50 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.
 - Jedna 50 mg/1000 mg tableta obsahuje canagliflozinum 50 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg.
 - Jedna 150 mg/850 mg tableta obsahuje canagliflozinum 150 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.
 - Jedna 150 mg/1000 mg tableta obsahuje canagliflozinum 150 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádru tablety: mikrokrytalická celulóza, hypromelóza, sodná sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát
 - Potah tablety:
 - tablety 50 mg/850 mg: makrogol (3350), polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).
 - tablety 50 mg/1000 mg: makrogol (3350), polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).
 - tablety 150 mg/850 mg: makrogol (3350), polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý (E171) a žlutý oxid železitý (E172).
 - tablety 150 mg/1000 mg: makrogol (3350), polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).

Jak Vokanamet vypadá a co obsahuje toto balení

- Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety jsou růžové tablety ve tvaru tobolky o délce 20 mm, s vyraženým „CM“ na jedné straně a „358“ na druhé straně.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety jsou béžové tablety ve tvaru tobolky o délce 21 mm, s vyraženým „CM“ na jedné straně a „551“ na druhé straně.
- Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety jsou světle žluté tablety ve tvaru tobolky o délce 21 mm, s vyraženým „CM“ na jedné straně a „418“ na druhé straně.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety jsou purpurové tablety ve tvaru tobolky o délce 22 mm, s vyraženým „CM“ na jedné straně a „611“ na druhé straně.

Vokanamet se dodává v HDPE lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem. Velikost balení je 20, 60 a 180 tablet (3 lahvičky po 60 tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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 Engliša 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

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

Francie

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugalsko

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.