

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Το δισκίο είναι ροζ, σε σχήμα κανακίου, μήκους 20 mm, άμεσης αποδέσμευσης, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, με χαραγμένη την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «358» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vokanamet ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως επικουρική θεραπεία σε δίαιτα και άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:

- σε ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με τις μέγιστες ανεκτές δόσεις μετφορμίνης μεμονωμένα
- σε ασθενείς που λαμβάνουν τις μέγιστες ανεκτές δόσεις μετφορμίνης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν αυτά δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις διάφορες επιπρόσθετες θεραπείες)
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία με το συνδυασμό καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως ξεχωριστά δισκία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση της θεραπείας μείωσης της γλυκόζης με Vokanamet θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το τρέχον θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς, την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη ημερησίως από στόματος χορηγούμενη δόση των 100 mg ή 300 mg καναγλιφλοζίνης και χωρίς να υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη ημερησίως από στόματος χορηγούμενη δόση μετφορμίνης.

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη, η συνιστώμενη δόση έναρξης του Vokanamet θα πρέπει να παρέχει καναγλιφλοζίνη σε δόση 50 mg δις ημερησίως μαζί με τη δόση μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση. Για τους

ασθενείς που ανέχονται δόση Vokanamet που περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε Vokanamet που να περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης χορηγούμενη δις ημερησίως (βλέπε παρακάτω και παράγραφο 4.4).

Για ασθενείς που μεταβαίνουν από ξεχωριστά δισκία καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης

Για ασθενείς που μεταβαίνουν από ξεχωριστά δισκία καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης, το Vokanamet θα πρέπει να ξεκινά με την ίδια συνολική ημερήσια δόση καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση μετφορμίνης.

Θα πρέπει να εξετάζεται η τιτλοποίηση της δόσης με καναγλιφλοζίνη (που προστίθεται στη βέλτιστη δόση της μετφορμίνης) προτού ο ασθενής μεταβεί σε Vokanamet.

Στους ασθενείς που ανέχονται το Vokanamet που περιέχει καναγλιφλοζίνη 50 mg και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, μπορεί να εξεταστεί η αύξηση της δόσης σε Vokanamet που να περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης.

Όταν αυξάνεται η δόση του Vokanamet που περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης σε 150 mg καναγλιφλοζίνης πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή σε άλλους ασθενείς για τους οποίους η αρχική διούρηση που επάγεται από την καναγλιφλοζίνη ενέχει κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με ένδειξη μείωσης του όγκου, συνιστάται διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν από την έναρξη του Vokanamet (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν το Vokanamet χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή σε κάποιο εκκριταγωγό της ινσουλίνης (π.χ., σουλφονυλουρία), μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ειδικόί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Επειδή η μετφορμίνη αποβάλλεται εν μέρει από τους νεφρούς και οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, το Vokanamet θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή καθώς αυξάνεται η ηλικία. Είναι απαραίτητη η τακτική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας προκειμένου να βοηθήσει στην πρόληψη σχετιζόμενης με τη μετφορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ο κίνδυνος μείωσης του όγκου που σχετίζεται με την καναγλιφλοζίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² έως < 90 ml/min/1,73 m² ή καθαρή κρεατινίνη (CrCl) 60 ml/min έως < 90 ml/min, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 60 ml/min/1,73m² ή CrCl < 60 ml/min) λόγω της δραστικής ουσίας μετφορμίνη (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Vokanamet δεν συνιστάται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία λόγω της δραστικής ουσίας μετφορμίνη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με Vokanamet σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vokanamet σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση

Το Vokanamet πρέπει να λαμβάνεται από στόματος δις ημερησίως, μαζί με τα γεύματα για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό που σχετίζονται με τη μετφορμίνη. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Αν παραληφθεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής εκτός εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση. Στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς πρέπει να παραλείψουν τη δόση που ξεχάσανε και να λάβουν το φάρμακο την επόμενη τακτική προγραμματισμένη ώρα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1)
- Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προ-κώμα,
- Μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ή $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4),
- Οξείες παθήσεις που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, όπως: αφυδάτωση, σοβαρή λοίμωξη, καταπληξία (βλέπε παράγραφο 4.4),
- Οξεία ή χρόνια νόσος που μπορεί να προκαλέσει υποξία των ιστών, όπως: καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καταπληξία,
- Ηπατική δυσλειτουργία, οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμός (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Vokanamet δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μία σπάνια, αλλά σοβαρή (υψηλή θνησιμότητα εάν δεν υπάρξει έγκαιρη θεραπεία) μεταβολική επιπλοκή που μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας συσσώρευσης της μετφορμίνης. Τα αναφερόμενα περιστατικά γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη έχουν συμβεί κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς που είχαν σημαντική νεφρική ανεπάρκεια. Η επίπτωση της γαλακτικής οξέωσης μπορεί και θα πρέπει να μειώνεται μέσω εκτίμησης και άλλων σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου, όπως ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία, υπερβολική κατανάλωση οινόπνευματος, ηπατική δυσλειτουργία και οποιαδήποτε πάθηση που συσχετίζεται με υποξία.

Διάγνωση

Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης πρέπει να εξετάζεται στην περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών σημείων όπως μυϊκές κράμπες με πεπτικές διαταραχές όπως κοιλιακό άλγος και σοβαρή εξασθένιση.

Αυτό μπορεί να συνοδεύεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, υποθερμία και κώμα. Στα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνονται μειωμένο pH αίματος, επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα άνω των 5 mmol/l , αυξημένο έλλειμμα ανιόντων και αυξημένη αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού οξέος. Εάν υπάρχει υποψία μεταβολικής οξέωσης, η θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να εισάγεται άμεσα στο νοσοκομείο (βλέπε παράγραφο 4.9). Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς για τον κίνδυνο και τα συμπτώματα γαλακτικής οξέωσης.

Νεφρική λειτουργία

Καθώς η μετφορμίνη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και η συσσώρευση της μετφορμίνης μπορεί να επισπεύσει τη γαλακτική οξέωση, ο eGFR ή η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να προσδιορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας και εν συνεχεία σε τακτική βάση:

- τουλάχιστον ετησίως σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- τουλάχιστον δύο με τέσσερις φορές το έτος σε ασθενείς με eGFR (κάθαρση κρεατινίνης) στο κατώτατο φυσιολογικό όριο και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει ενδεχόμενο διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας. Για παράδειγμα, κατά την έναρξη θεραπείας με αντιυπερτασικά ή διουρητικά ή με ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ).

Χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές εξετάσεις μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση μετφορμίνης η οποία είναι πιθανό να αυξήσει τον κίνδυνο για γαλακτική οξέωση. Το Vokanamet πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη χρονική στιγμή της εξέτασης και να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες κατόπιν αυτής και μόνο αφού επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και διαπιστωθεί ότι είναι φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χειρουργική επέμβαση

Καθώς το Vokanamet περιέχει μετφορμίνη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με γενική, νωτιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή την επανέναρξη της τροφής από στόματος και μόνο εφόσον έχει τεκμηριωθεί φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Χρήση σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με μείωση όγκου

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η καναγλιφλοζίνη με την αύξηση της απέκκρισης της γλυκόζης στα ούρα (UGE), επάγει ωσμωτική διούρηση, η οποία μπορεί να επιφέρει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της καναγλιφλοζίνης, αυξήσεις στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση ή υπόταση) παρατηρήθηκαν πιο συχνά με ημερήσια δόση 300 mg καναγλιφλοζίνης και εμφανίστηκαν πιο συχνά κατά τους πρώτους τρεις μήνες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς στους οποίους η μείωση της αρτηριακής πίεσης που επάγει η καναγλιφλοζίνη μπορεί να ενέχει κίνδυνο, όπως σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία και έχουν ιστορικό υπότασης, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Λόγω της μείωσης του όγκου, παρατηρήθηκαν γενικά μικρές μειώσεις του eGFR εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη. Σε ασθενείς που ήταν επιρρεπείς σε μεγαλύτερες μειώσεις του ενδαγγειακού όγκου, όπως περιγράφεται ανωτέρω, υπήρχαν περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις του eGFR ($> 30\%$), ο οποίος στη συνέχεια βελτιώθηκε και σπανίως χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν τα συμπτώματα μείωσης του όγκου. Η καναγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης (βλέπε παράγραφο 4.5) ή σε ασθενείς που εμφανίζουν μείωση του όγκου, π.χ., λόγω οξείας νόσου (όπως γαστρεντερική νόσος).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Vokanamet, στην περίπτωση συνοδών παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση του όγκου (όπως μία γαστρεντερική νόσος), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης του όγκου (π.χ., κλινική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων της νεφρικής λειτουργίας) και των ηλεκτρολυτών ορού. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με Vokanamet σε ασθενείς που εμφανίζουν μείωση του όγκου υπό θεραπεία με Vokanamet έως ότου διορθωθεί η κατάσταση. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πιο συχνής παρακολούθησης της γλυκόζης.

Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (DKA), συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της καναγλιφλοζίνης. Σε μία σειρά περιπτώσεων, η εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μέτρια αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω των 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η DKA είναι πιο πιθανό να συμβεί με υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση μη ειδικών συμπτμάτων όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για κετοξέωση αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή διάγνωση DKA, η θεραπεία με Vokanamet θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές νόσους. Και στις δύο περιπτώσεις, η θεραπεία με Vokanamet μπορεί να ξαναρχίσει μόλις η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν από την έναρξη του Vokanamet, θα πρέπει να αξιολογούνται παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν σε κετοξέωση.

Στους ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο DKA περιλαμβάνονται εκείνοι με μικρό απόθεμα λειτουργικών β-κυττάρων (π.χ., ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλό C-πεπτίδιο ή λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη των ενηλίκων (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με παθήσεις που οδηγούν σε περιορισμένη πρόσληψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης είναι μειωμένες και ασθενείς με αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη λόγω οξείας νόσου, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς SGLT2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Επανάναρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη DKA ενώ βρίσκονταν σε θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν έχει ταυτοποιηθεί και επιλυθεί κάποιος άλλος σαφής αιτιολογικός παράγοντας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν ότι η DKA απαντάται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με θεραπεία με καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8), συνεπώς συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ήδη υψηλό αιματοκρίτη.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης του όγκου, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να λάβουν θεραπεία με διουρητικά και έχουν επιβεβαρυμμένη νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών αναφέρθηκε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με θεραπεία με καναγλιφλοζίνη. Επίσης σε αυτούς τους ασθενείς αναφέρθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις του eGFR (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Σε συμφωνία με το μηχανισμό δράσης της αναστολής του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) με αυξημένη UGE, σε κλινικές δοκιμές με καναγλιφλοζίνη αναφέρθηκε αιδοιοκολπική καντιντίαση σε γυναίκες και βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα σε άνδρες (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι άνδρες και οι γυναίκες με ιστορικό μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν λοίμωξη. Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα παρουσιάστηκαν κυρίως σε άνδρες ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε περιτομή. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φήμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε περιτομή. Η πλειοψηφία των μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων αντιμετωπίστηκαν με τοπική αντιμυκητιασική θεραπεία, η οποία είτε συνταγογραφήθηκε από ένα επαγγελματία υγείας είτε χορηγήθηκε από τον ίδιο τον ασθενή ενώ συνεχιζόταν η θεραπεία με Vokanamet.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς σταδίου III σύμφωνα με τα κριτήρια της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης (NYHA) είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία σε κλινικές μελέτες με καναγλιφλοζίνη σε ασθενείς σταδίου IV κατά NYHA.

Εργαστηριακές αξιολογήσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης της καναγλιφλοζίνης, η ανάλυση ούρων των ασθενών που λαμβάνουν Vokanamet θα είναι θετική για γλυκόζη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με Vokanamet, ωστόσο, τέτοιες μελέτες έχουν διεξαχθεί με τις επιμέρους δραστικές ουσίες (καναγλιφλοζίνη και μετφορμίνη). Η συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης (300 mg άπαξ ημερησίως) και μετφορμίνης (2.000 mg άπαξ ημερησίως) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης ή της μετφορμίνης.

KANAΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά

Η καναγλιφλοζίνη μπορεί να λειτουργήσει προσθετικά στην επίδραση των διουρητικών και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η καναγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης.

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονυλουρίες, μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία. Συνεπώς, ενδεχομένως να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Vokanamet (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην καναγλιφλοζίνη

Ο μεταβολισμός της καναγλιφλοζίνης γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω γλυκουρονικής σύζευξης με τη μεσολάβηση της UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης 1A9 (UGT1A9) και της 2B4 (UGT2B4). Η καναγλιφλοζίνη μεταφέρεται μέσω της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Οι επαγωγείς ενζύμων (όπως το υπερικόν το διάτρητο [*Hypericum perforatum*], η ριφαμπικίνη, τα βαρβιτουρικά, η φαινοτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η ριτοναβίρη και η εφαιβιρένζη) ενδέχεται να οδηγήσουν σε μειωμένη έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Μετά από συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων), παρατηρήθηκαν μειώσεις της συστηματικής έκθεσης (περιοχή υπό την καμπύλη, AUC) και της μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) της καναγλιφλοζίνης κατά 51% και 28%. Αυτές οι μειώσεις της έκθεσης στην καναγλιφλοζίνη μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα.

Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας συνδυασμένος επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT και των πρωτεϊνών-μεταφορέων μαζί με την καναγλιφλοζίνη, απαιτείται παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου προκειμένου να αξιολογηθεί ότι η ανταπόκριση στην καναγλιφλοζίνη είναι κατάλληλη. Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT μαζί με την καναγλιφλοζίνη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης σε Vokanamet των 150 mg δις ημερησίως εάν οι ασθενείς ανέχονται ήδη την δις ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 50 mg και χρειάζονται πρόσθετο γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η χολεστυραμίνη μπορεί ενδεχομένως να μειώσει την έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Η χορήγηση της δόσης της καναγλιφλοζίνης πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση δεσμευτικών των χολικών οξέων για την ελαχιστοποίηση της ενδεχόμενης επίδρασης στην απορρόφησή τους.

Μελέτες αλληλεπίδρασης υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης δεν μεταβάλλεται από τη μετορμίνη, την υδροχλωροθειαζίδη, τα από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), την κυκλοσπορίνη και/ή την προβενεσίδη.

Επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Διγοξίνη

Ο συνδυασμός της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg για διάστημα 7 ημερών με εφάπαξ δόση διγοξίνης 0,5 mg ακολουθούμενος από 0,25 mg ημερησίως για διάστημα 6 ημερών οδήγησε σε 20% αύξηση της AUC και 36% αύξηση της C_{max} της διγοξίνης, γεγονός που πιθανώς οφείλεται σε αναστολή της P-gr. Η καναγλιφλοζίνη έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει την P-gr *in vitro*. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη ή άλλες καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ., διγιτοξίνη) θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Δαβιγατράνη

Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης της καναγλιφλοζίνης (ασθενής αναστολέας της P-gr) στην ετεξιλική δαβιγατράνη (υπόστρωμα της P-gr) δεν έχει μελετηθεί. Καθώς οι συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης μπορεί να αυξηθούν παρουσία καναγλιφλοζίνης, απαιτείται παρακολούθηση (διερεύνηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) όταν η δαβιγατράνη συνδυάζεται με την καναγλιφλοζίνη.

Σιμβαστατίνη

Ο συνδυασμός της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg για διάστημα 6 ημερών με εφάπαξ δόση σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) 40 mg οδήγησε σε 12% αύξηση της AUC και σε 9% αύξηση της C_{max} της σιμβαστατίνης, καθώς και σε 18% αύξηση της AUC και 26% αύξηση της C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης. Οι αυξήσεις της έκθεσης της σιμβαστατίνης και του οξέος της σιμβαστατίνης δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Η αναστολή της BCRP από την καναγλιφλοζίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί στο εντερικό επίπεδο και συνεπώς μπορεί να υπάρξει αυξημένη έκθεση για φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την BCRP, π.χ. ορισμένες στατίνες όπως η ροσουβαστατίνη και ορισμένα αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η καναγλιφλοζίνη σε σταθερή κατάσταση δεν παρουσίασε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μετφορμίνης, των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) της γλιβενκλαμίδης, της παρακεταμόλης, της υδροχλωροθειαζίδης ή της βαρφαρίνης.

Αλληλεπίδραση φαρμάκου/εργαστηριακής δοκιμασίας

1,5-AG δοκιμασία

Αυξήσεις στην απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα με την καναγλιφλοζίνη μπορεί να μειώσουν ψευδώς τα επίπεδα της 1,5-ανυδρογλυκιτόλης (1,5-AG) και να κάνουν τις τιμές της 1,5-AG μη αξιόπιστες για την εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Επομένως, οι δοκιμασίες 1,5-AG δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που λαμβάνουν Vokanamet. Για περισσότερη λεπτομέρεια, είναι προτιμότερο να επικοινωνήσετε με τον συγκεκριμένο παρασκευαστή της 1,5-AG δοκιμασίας.

METFORMINΗ

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Οινόπνευμα

Υφίσταται αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης σε περίπτωση οξείας δηλητηρίασης από οινόπνευμα (κυρίως σε κατάσταση νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας) καθώς το Vokanamet περιέχει μετφορμίνη ως δραστική ουσία (βλέπε παράγραφο 4.4). Η κατανάλωση οινοπνεύματος και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οινόπνευμα θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές εξετάσεις μπορεί να επιφέρει νεφρική ανεπάρκεια, οδηγώντας σε συσσώρευση μετφορμίνης και κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Ως εκ τούτου, το Vokanamet πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη χρονική στιγμή της εξέτασης και να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες κατόπιν αυτής και μόνο αφότου επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και διαπιστωθεί ότι είναι φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα

Τα κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται μέσω των νεφρικών σωληναρίων (π.χ., σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη μετφορμίνη μέσω ανταγωνισμού για κοινά νεφρικά σωληναριακά συστήματα μεταφοράς. Μία μελέτη που διεξήχθη σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη, χορηγούμενη σε δόση 400 mg δις ημερησίως, αύξησε την AUC της μετφορμίνης κατά 50% και τη C_{max} κατά 81%. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου, η αναπροσαρμογή της δόσης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας και οι αλλαγές της διαβητικής θεραπείας κατά τη συγχορήγηση κατιονικών φαρμακευτικών προϊόντων που απεκκρίνονται μέσω των νεφρικών σωληναρίων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (που χορηγούνται μέσω συστηματικών και τοπικών οδών), οι β -2 αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται και να διενεργούνται πιο συχνοί έλεγχοι της γλυκόζης αίματος, κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα σαν αυτά. Εάν είναι αναγκαίο, η δόση των φαρμακευτικών προϊόντων μείωσης της γλυκόζης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Λόγω της δυνατότητάς τους να μειώνουν τη νεφρική λειτουργία, τα διουρητικά (κυρίως τα διουρητικά της αγκύλης) μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης που σχετίζεται με τη μετφορμίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση της καναγλιφλοζίνης μεμονωμένα ή του Vokanamet σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα με καναγλιφλοζίνη έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της μετφορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα με μετφορμίνη δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή του κυήματος, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Vokanamet δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με Vokanamet πρέπει να διακόπτεται.

Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε θηλάζοντα ζώα με συνδυασμό των δραστικών ουσιών του Vokanamet. Δεν είναι γνωστό εάν η καναγλιφλοζίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της καναγλιφλοζίνης/των μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά επαγόμενες επιδράσεις σε θηλάζοντες νεογνούς και νεαρούς αρουραίους που εκτέθηκαν σε καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 5.3). Η μετφορμίνη απεκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογνούς/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η επίδραση του Vokanamet στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχει μελετηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης ή της μετφορμίνης στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Vokanamet δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Vokanamet χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή σε κάποιο εκκριταγωγό της ινσουλίνης, καθώς και για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου, όπως η ζάλη θέσης (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

KANAΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε σε 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 5.151 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Επίσης, διεξήχθη μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2 διάρκειας 18 εβδομάδων με χορήγηση δόσης δις ημερησίως (καναγλιφλοζίνη 50 mg ή 150 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη 500 mg) σε 279 ασθενείς, στην οποία 186 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη.

Η κύρια αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανοχής διεξήχθη σε μία συγκεντρωτική ανάλυση (N=2.313) τεσσάρων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων (μονοθεραπεία και επιπρόσθετη θεραπεία σε μετορμίνη, μετορμίνη και μία σουλφονουρία, και μετορμίνη και πιογλιταζόνη). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή μία σουλφονουρία, αιδοιοκολπική καντιντίαση, ουρολοίμωξη και πολουρία ή πολλακιουρία (δηλ., συχνουρία). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή σε ποσοστό $\geq 0,5\%$ του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε αυτές τις μελέτες ήταν η αιδοιοκολπική καντιντίαση (0,7% των γυναικών ασθενών) και η βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα (0,5% των ανδρών ασθενών). Επιπρόσθετες αναλύσεις της ασφάλειας (συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων δεδομένων) διεξήχθησαν σε δεδομένα από ολόκληρο το πρόγραμμα της καναγλιφλοζίνης (ελεγχόμενες με εικονικό και δραστικό παράγοντα μελέτες) για την αξιολόγηση των αναφερόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων προκειμένου να προσδιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε πίνακα 1) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Συγκεντρωτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα 1 βασίζονται στη συγκεντρωτική ανάλυση των τεσσάρων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων (n=2.313) που περιγράφονται παραπάνω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την παγκόσμια κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης συμπεριλαμβάνονται επίσης σε αυτόν τον πίνακα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω ταξινομούνται κατά συχνότητα και κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με τη χρήση της παρακάτω σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών (MedDRA) από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες^α και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
πολύ συχνές	Υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουρία
όχι συχνές	Αφυδάτωση*
σπάνιες	Διαβητική κετοξέωση**
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
όχι συχνές	Ζάλη θέσης*, Συγκοπή*
Αγγειακές διαταραχές	
όχι συχνές	Υπόταση*, Ορθοστατική υπόταση*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
συχνές	Δυσκοιλιότητα, Δίψα ^β , Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
όχι συχνές	Εξάνθημα ^γ , Κνίδωση
μη γνωστές	Αγγειοοίδημα ^δ
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
όχι συχνές	Κάταγμα οστών ^ε
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
συχνές	Πολουρία ή Πολλακιουρία ^{στ} , Ουρολοίμωξη (πυελονεφρίτιδα και ουροσήψη έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία)
όχι συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια (κυρίως στο πλαίσιο μείωσης του όγκου)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
πολύ συχνές	Αιδοιοκολπική καντιντίαση ^{**·δ}
συχνές	Βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα ^{**·η}
Παρακλινικές εξετάσεις	
συχνές	Δυσλιπιδαιμία ^θ , Αυξημένος αιματοκρίτης ^{**·ι}
όχι συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^{**·κ} , Αυξημένη ουρία αίματος ^{**·λ} , Αυξημένο κάλιο αίματος ^{**·μ} , Αυξημένα φωσφορικά αίματος ^ν

* Συσχετίζεται με μείωση του όγκου, βλέπε παράγραφο 4.4.

** Βλέπε παράγραφο 4.4.

^α Τα προφίλ των δεδομένων για την ασφάλεια από επιμέρους κύριες μελέτες (συμπεριλαμβάνονται οι μελέτες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, ηλικιωμένους ασθενείς [≥ 55 ετών έως ≤ 80 ετών] και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων) ήταν γενικά σε συμφωνία με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον παρόντα πίνακα.

^β Η δόξα περιλαμβάνει τους όρους δόξα, ξηροστομία και πολυδιψία.

^γ Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους όρους ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φυλκταινώδες εξάνθημα και κυστικό εξάνθημα.

^δ Βασίζεται στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης.

^ε Κάταγμα οστών αναφέρθηκε σε 0,7% και 0,6% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,3 % για το εικονικό φάρμακο. Βλέπε παράγραφο κάταγμα οστών παρακάτω για πρόσθετη πληροφόρηση.

^{στ} Η πολυουρία ή η πολλακιουρία περιλαμβάνουν του όρους πολυουρία, πολλακιουρία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία και αύξηση της παραγωγής ούρων.

^ζ Η αιδοιοκολπική καντιντίαση περιλαμβάνει τους όρους αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπική μυκωτική λοίμωξη, αιδοιοκολπίτιδα, λοίμωξη του κόλπου και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.

^η Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα περιλαμβάνουν τους όρους βαλανίτιδα, βαλανοποσθίτιδα, βαλανίτιδα από κάντιντα και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.

^θ Οι μέσες ποσοστιαίες αυξήσεις από την τιμή αναφοράς για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν ολική χοληστερόλη 3,4% και 5,2% έναντι 0,9%, HDL-χοληστερόλη 9,4% και 10,3% έναντι 4,0%, LDL-χοληστερόλη 5,7% και 9,3% έναντι 1,3%, μη-HDL-χοληστερόλη 2,2% και 4,4% έναντι 0,7%, τριγλυκερίδια 2,4% και 0,0% έναντι 7,6%.

^ι Οι μέσες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στον αιματοκρίτη ήταν 2,4% και 2,5% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,0% για το εικονικό φάρμακο.

^κ Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στην κρεατινίνη ήταν 2,8% και 4,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,5 % για το εικονικό φάρμακο.

^λ Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο άζωτο ουρίας αίματος ήταν 17,1% και 18,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 2,7% για το εικονικό φάρμακο.

^μ Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο κάλιο αίματος ήταν 0,5% και 1,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,6% για το εικονικό φάρμακο.

^ν Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στα φωσφορικά ορού ήταν 3,6% και 5,1% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,5% για το εικονικό φάρμακο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με μείωση του όγκου

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των τεσσάρων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων, η επίπτωση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση, αφυδάτωση και συγκοπή) ήταν 1,2% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg, 1,3% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,1% για το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση κατά τη θεραπεία με την καναγλιφλοζίνη στις δύο ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες ήταν παρόμοια με εκείνη των συγκριτικών φαρμάκων.

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη, στην οποία οι ασθενείς ήταν γενικά μεγαλύτερης ηλικίας με υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών από διαβήτη, οι συχνότερες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου ήταν 2,8% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg, 4,6% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,9% με το εικονικό φάρμακο.

Για την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, διεξήχθη μία μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση (N=9.439) σε ασθενείς από οκτώ ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3, στις οποίες συμπεριλήφθησαν και οι δύο δόσεις της καναγλιφλοζίνης. Σε αυτή τη συγκεντρωτική ανάλυση, οι ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά της αγκύλης, οι ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR 30 ml/min/1,73 m² έως < 60 ml/min/1,73 m², και οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών παρουσίασαν γενικά υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Για τους ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά της αγκύλης, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 3,2% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,8% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg έναντι 4,7% στην ομάδα ελέγχου. Για τους ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR 30 ml/min/1,73 m² έως < 60 ml/min/1,73 m², ή CrCl 30 έως < 60 ml/min, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 4,8% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,1% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου. Στους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 4,9% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,7% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη και τη μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση, οι διακοπές λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου δεν αυξήθηκαν με την καναγλιφλοζίνη.

Υπογλυκαιμία κατά την επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλή (περίπου 4%) μεταξύ των ομάδων θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, όταν χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη. Κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης σε θεραπεία με ινσουλίνη, παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία στο 49,3%, 48,2%, και 36,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, ενώ σοβαρή υπογλυκαιμία εμφανίστηκε στο 1,8%, 2,7%, και 2,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης σε θεραπεία με μία σουλφονυλουρία, παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία στο 4,1%, 12,5%, και 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Αναφέρθηκε αιδοιοκολπική καντιντίαση (συμπεριλαμβανομένης της αιδοιοκολπίτιδας και της αιδοιοκολπικής μυκωτικής λοίμωξης) στο 10,4% και 11,4% των γυναικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 3,2% των γυναικών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αναφορές αιδοιοκολπικής καντιντίαςης έγιναν κατά τους πρώτους τέσσερις μήνες της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη. Μεταξύ των γυναικών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 2,3% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Συνολικά, το 0,7% όλων των γυναικών ασθενών διέκοψαν την καναγλιφλοζίνη λόγω αιδοιοκολπικής καντιντίαςης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Βαλανίτιδα από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδα αναφέρθηκαν στο 4,2% και 3,7% των ανδρών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,6% των ανδρών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ανδρών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 0,9% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Συνολικά, το 0,5% των ανδρών ασθενών διέκοψαν την καναγλιφλοζίνη λόγω βαλανίτιδας από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδας. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φίμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε περιτομή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ουρολοιμώξεις

Ουρολοιμώξεις αναφέρθηκαν συχνότερα για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg (5,9% έναντι 4,3%, αντίστοιχα) σε σχέση με 4,0% με το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριες, χωρίς αύξηση της εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων

ενεργειών. Οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε καθιερωμένες θεραπείες συνεχίζοντας τη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

Κατάγμα οστών

Σε μία καρδιαγγειακή μελέτη 4.327 ασθενών με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, τα ποσοστά εμφάνισης κατάγματος οστών ήταν 1,6, 1,6 και 1,1 ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης σε 100 mg καναγλιφλοζίνης, 300 mg καναγλιφλοζίνης και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, με τη διαφορά στα κατάγματα να παρουσιάζεται αρχικά εντός των πρώτων 26 εβδομάδων θεραπείας. Σε άλλες μελέτες διαβήτη τύπου 2 με καναγλιφλοζίνη, όπου συμμετείχε ένας γενικός πληθυσμός περίπου 5.800 διαβητικών ασθενών, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Έπειτα από 104 εβδομάδες θεραπείας, η καναγλιφλοζίνη δεν επηρέασε δυσμενώς την οστική πυκνότητα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση οκτώ ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο και με δραστικό παράγοντα μελετών, το προφίλ ασφάλειας της καναγλιφλοζίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν γενικά σε συμφωνία με αυτό των νεότερων ασθενών. Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (όπως ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με συχνότητες εμφάνισης 4,9%, 8,7%, και 2,6% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 300 mg και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Μειώσεις του eGFR (-3,6% και -5,2%) αναφέρθηκαν με την καναγλιφλοζίνη 100 mg και την καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (-3,0%) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μετφορμίνη

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται ανά οργανικό σύστημα και ανά κατηγορία συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη ως μονοθεραπεία και δεν παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη. Οι κατηγορίες συχνότητας βασίζονται στις διαθέσιμες πληροφορίες από την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της μετφορμίνης.

Πίνακας 2: Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με μετφορμίνη που διαπιστώθηκαν από δεδομένα κλινικών μελετών και μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
πολύ σπάνιες	Γαλακτική οξέωση, Ανεπάρκεια βιταμίνης B ₁₂ ^α
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
συχνές	Διαταραχή γεύσης
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
πολύ συχνές	Συμπτώματα από το γαστρεντερικό ^β
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
πολύ σπάνιες	Ερύθημα, Κνησμός, Κνίδωση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
πολύ σπάνιες	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, Ηπατίτιδα

^α Η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη έχει συσχετιστεί με μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B₁₂, η οποία πολύ σπάνια μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ (π.χ., μεγαλοβλαστική αναιμία).

^β Συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης παρουσιάζονται πιο συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας και στις περισσότερες περιπτώσεις αποδράμουν αυτόματα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της

υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Καναγλιφλοζίνη

Οι εφάπαξ δόσεις καναγλιφλοζίνης έως 1.600 mg σε υγιή άτομα και καναγλιφλοζίνης 300 mg δις ημερησίως για διάστημα 12 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ήταν γενικά καλά ανεκτές.

Μετορμίνη

Δεν έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία με δόσεις υδροχλωρικής μετορμίνης έως και 85 g, αν και υπό τέτοιες συνθήκες έχει παρατηρηθεί γαλακτική οξέωση. Η υψηλή υπερδοσολογία με μετορμίνη ή με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετορμίνης είναι η αιμοδιύλιση.

Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Vokanamet είναι εύλογο να εφαρμοστούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, π.χ., απομάκρυνση του μη απορροφημένου υλικού από το γαστρεντερικό σωλήνα, εφαρμογή κλινικής παρακολούθησης και λήψη κλινικών μέτρων όπως υποδεικνύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετορμίνης είναι η αιμοδιύλιση. Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας αιμοδιύλισης 4 ωρών ήταν αμελητέα. Δεν αναμένεται απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω περιτοναιοδιύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το διαβήτη, συνδυασμοί από στόματος φαρμάκων μείωσης της γλυκόζης αίματος. Κωδικός ATC: A10BD16.

Μηχανισμός δράσης

Το Vokanamet συνδυάζει δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης με διαφορετικούς και συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: την καναγλιφλοζίνη, έναν αναστολέα του μεταφορέα SGLT2 και την υδροχλωρική μετορμίνη, μέλος της κατηγορίας των διγουανιδών.

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Ο μεταφορέας SGLT2, που εκφράζεται στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια, είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία της επαναπορρόφησης της διηθημένης γλυκόζης από το σωληναριακό αυλό. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με διαβήτη παρουσιάζουν αυξημένη νεφρική επαναπορρόφηση της γλυκόζης που μπορεί να συμβάλει σε εμμένουσες αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος. Η καναγλιφλοζίνη είναι ένας από στόματος χορηγούμενος δραστικός αναστολέας του SGLT2. Με την αναστολή του SGLT2, η καναγλιφλοζίνη μειώνει την επαναπορρόφηση της διηθημένης γλυκόζης, μειώνει το νεφρικό ουδό για τη γλυκόζη (RT_G) και, ως εκ τούτου, αυξάνει την UGE, μειώνοντας τις αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα μέσω αυτού του ανεξάρτητου από την ινσουλίνη μηχανισμού σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η αυξημένη UGE με την αναστολή του SGLT2 μεταφράζεται επίσης σε οσμωτική διούρηση, με τη διουρητική επίδραση να οδηγεί σε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Η αύξηση της UGE οδηγεί σε απώλεια θερμίδων και, ως εκ τούτου,

στη μείωση του σωματικού βάρους, όπως έχει καταδειχθεί σε μελέτες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η δράση της καναγλιφλοζίνης ως προς την αύξηση της UGE και την άμεση μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ινσουλίνης. Σε κλινικές μελέτες με καναγλιφλοζίνη έχει παρατηρηθεί βελτίωση της αξιολόγησης του ομοιοστατικού μοντέλου λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA β-κύτταρα) και βελτίωση της ανταπόκρισης της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα σε μία δοκιμασία πρόκλησης μεικτού γεύματος.

Σε μελέτες φάσης 3, η προγευματική χορήγηση καναγλιφλοζίνης 300 mg άπαξ ημερησίως παρείχε μεγαλύτερη μείωση της μετεγευματικής διακύμανσης της γλυκόζης από αυτή που παρατηρήθηκε με την άπαξ ημερησίως δόση των 100 mg. Αυτή η επίδραση που παρατηρείται σε δόση καναγλιφλοζίνης 300 mg μπορεί, εν μέρει, να οφείλεται στην τοπική αναστολή του εντερικού SGLT1 (ένας σημαντικός εντερικός μεταφορέας της γλυκόζης) που σχετίζεται με παροδικά υψηλές συγκεντρώσεις καναγλιφλοζίνης στον εντερικό αυλό πριν από την απορρόφηση του φαρμακευτικού προϊόντος (η καναγλιφλοζίνη είναι ένας ασθενής αναστολέας του μεταφορέα SGLT1). Μελέτες δεν έχουν δείξει δυσασπορόφηση της γλυκόζης με την καναγλιφλοζίνη.

METFORMINE

Η μετφορμίνη είναι μία διγουανίδη με αντιυπεργλυκαιμικές δράσεις, που μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και, ως εκ τούτου, δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- μέσω μείωσης της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης αναστέλλοντας τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση
- στους μύες, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινсуλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης
- και επιβραδύνοντας την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση γλυκογόνου δρώντας επί της συνθετάσης του γλυκογόνου. Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς των μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης GLUT-1 και GLUT-4.

Στους ανθρώπους, ανεξάρτητα από τη δράση της στη γλυκαιμία, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει αποδειχθεί με θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η μετφορμίνη μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και των τριγλυκεριδίων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης

Μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών από στόματος δόσεων καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες μειώσεις του RT_G και αυξήσεις της UGE. Με αρχική τιμή RT_G περίπου 13 mmol/l, η μέγιστη καταστολή του 24-ωρου μέσου RT_G παρατηρήθηκε με την ημερήσια δόση των 300 mg σε περίπου 4 mmol/l έως 5 mmol/l σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε μελέτες φάσης 1, γεγονός που υποδηλώνει χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης επαγόμενης από τη θεραπεία υπογλυκαιμίας. Οι μειώσεις του RT_G οδήγησαν σε αυξημένη UGE σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία είτε με 100 mg είτε με 300 mg άπαξ ημερησίως καναγλιφλοζίνης στο εύρος από 77 g/ημέρα έως 119 g/ημέρα σε όλες τις μελέτες φάσης 1. Η UGE που παρατηρήθηκε μεταφράζεται σε απώλεια 308 kcal/ημέρα έως 476 kcal/ημέρα. Οι μειώσεις του RT_G και οι αυξήσεις της UGE διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου χορήγησης δόσεων 26 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Παρατηρήθηκαν μέτριες αυξήσεις (γενικά < 400 ml έως 500 ml) του ημερήσιου όγκου ούρων, οι οποίες μειώθηκαν σε διάστημα αρκετών ημερών χορήγησης της δόσης. Η απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα αυξήθηκε παροδικά με την καναγλιφλοζίνη (αυξήθηκε κατά 19% σε σύγκριση με τη τιμή αναφοράς την ημέρα 1 και στη συνέχεια μειώθηκε σε 6% την ημέρα 2 και 1%

την ημέρα 13). Αυτό συνοδεύτηκε από διατηρούμενη μείωση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό περίπου κατά 20%.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας με το Vokanamet. Ωστόσο, η βιοϊσοδυναμία του Vokanamet με την καναγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη συγχορηγούμενων ως ξεχωριστά δισκία καταδείχθηκε σε υγιή άτομα.

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Συνολικά 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε εννέα διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες της κλινικής αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας που διεξήχθησαν για την αξιολόγηση των επιδράσεων της καναγλιφλοζίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων 5.151 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με καναγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Η φυλετική κατανομή των ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη ήταν 72% Λευκοί, 16% Ασιάτες, 4% Μαύροι και 8% άλλες ομάδες. Το 16% των ασθενών ήταν Ισπανόφωνοι. Το 58% περίπου των ασθενών ήταν άνδρες. Η συνολική μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 59,6 έτη (εύρος 21 έτη έως 96 έτη), εκ των οποίων 3.082 ασθενείς ήταν ≥ 65 ετών και 510 ασθενείς ήταν ≥ 75 ετών. Το 58% των ασθενών είχαν δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ≥ 30 kg/m².

Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

Η καναγλιφλοζίνη μελετήθηκε ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη, διπλή θεραπεία με μία σουλφονουλουρία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη, καθώς και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη και ως μονοθεραπεία (πίνακας 3). Σε γενικές γραμμές, η καναγλιφλοζίνη παρήγαγε κλινικά και στατιστικά σημαντικά ($p < 0,001$) αποτελέσματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ως προς το γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}), του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%, της μεταβολής από την τιμή αναφοράς της γλυκόζης πλάσματος σε κατάσταση νηστείας (FPG), και της μεταγευματικής γλυκόζης στις 2 ώρες (PPG). Επίσης, παρατηρήθηκαν μειώσεις του σωματικού βάρους και της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες^a

Διπλή θεραπεία με μετφορμίνη (26 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη		Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA _{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,94	7,95	7,96
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,79	-0,94	-0,17
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,62 ^β (-0,76, -0,48)	-0,77 ^β (-0,91, -0,64)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA _{1c} < 7%	45,5 ^β	57,8 ^β	29,8
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	88,7	85,4	86,7
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-3,7	-4,2	-1,2
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,5 ^β (-3,1, -1,9)	-2,9 ^β (-3,5, -2,3)	N/A ^γ

Τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονυλουρία (26 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη και σουλφονυλουρία		Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη και σουλφονυλουρία (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,13	8,13	8,12
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,85	-1,06	-0,13
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,71 ^β (-0,90, -0,52)	-0,92 ^β (-1,11, -0,73)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	43,2 ^β	56,6 ^β	18,0
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	93,5	93,5	90,8
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,1	-2,6	-0,7
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-1,4 ^β (-2,1, -0,7)	-2,0 ^β (-2,7, -1,3)	N/A ^γ
Επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη^δ (18 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + ινσουλίνη		Εικονικό φάρμακο + ινσουλίνη (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,33	8,27	8,20
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,63	-0,72	0,01
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,65 ^β (-0,73, -0,56)	-0,73 ^β (-0,82, -0,65)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	19,8 ^β	24,7 ^β	7,7
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	96,9	96,7	97,7
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,8	-2,3	0,1
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (97,5% CI)	-1,9 ^β (-2,2, -1,5)	-2,4 ^β (-2,8, -2,0)	N/A ^γ

^α Πλήθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης.

^β p < 0,001 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

^γ Δεν εφαρμόζεται.

^δ Η καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη (με ή χωρίς άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη).

Επιπλέον των μελετών που παρουσιάστηκαν παραπάνω, η αντιγλυκαιμική αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε σε μία υπομελέτη διπλής θεραπείας διάρκειας 18 εβδομάδων με μία σουλφονυλουρία και μία τριπλή θεραπεία διάρκειας 26 εβδομάδων με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη ήταν γενικά συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες.

Μία ειδική μελέτη κατέδειξε ότι η συγχρόνηση της καναγλιφλοζίνης 50 mg και 150 mg δις ημερησίως ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη επέφερε κλινικά και στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στο γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης της HbA_{1c}, του ποσοστού ασθενών που επιτυγχάνουν HbA_{1c} < 7%, μεταβολή από την τιμή αναφοράς FPG και σε μειώσεις του σωματικού βάρους, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της καναγλιφλοζίνης με δόση δύο φορές ημερησίως^α

	Καναγλιφλοζίνη		Εικονικό φάρμακο (N=93)
	50 mg δύο φορές ημερησίως (N=93)	150 mg δύο φορές ημερησίως (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,63	7,53	7,66
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,45	-0,61	-0,01
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,44 ^β (-0,637, -0,251)	-0,60 ^β (-0,792, -0,407)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	47,8 ^δ	57,1 ^β	31,5
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	90,59	90,44	90,37
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,8	-3,2	-0,6
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,2 ^β (-3,1, -1,3)	-2,6 ^β (-3,5, -1,7)	N/A ^γ

^α Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη.

^β p<0,001 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

^γ Δεν εφαρμόζεται.

^δ p=0,013 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες

Η καναγλιφλοζίνη συγκρίθηκε με τη γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη και συγκρίθηκε με τη σιταγλιπτίνη ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία (πίνακας 5). Η άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη οδήγησε σε παρόμοιες μειώσεις της HbA_{1c} από την τιμή αναφοράς και η δόση των 300 mg οδήγησε σε ανώτερες (p < 0,05) μειώσεις της HbA_{1c} σε σχέση με τη γλιμεπιρίδη, επιδεικνύοντας έτσι μη κατωτερότητα. Ένα χαμηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg (5,6%) και άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg (4,9%) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο/συμβάν υπογλυκαιμίας στο διάστημα των 52 εβδομάδων θεραπείας σε σχέση με την ομάδα που αντιμετωπίστηκε με γλιμεπιρίδη (34,2%). Σε μια μελέτη σύγκρισης της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg με τη σιταγλιπτίνη 100 mg σε τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία, η καναγλιφλοζίνη επέδειξε μη κατώτερη (p < 0,05) και ανώτερη (p < 0,05) μείωση της HbA_{1c} σε σχέση με τη σιταγλιπτίνη. Η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων/συμβάντων υπογλυκαιμίας με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και τη σιταγλιπτίνη 100 mg ήταν 40,7% και 43,2%, αντίστοιχα. Επίσης παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις του σωματικού βάρους και μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση και με τη γλιμεπιρίδη και με τη σιταγλιπτίνη.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες^α

Σύγκριση με γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη (52 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη		Γλιμεπιρίδη (τιτλοποιημένη) + μετφορμίνη (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,78	7,79	7,83
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,82	-0,93	-0,81

Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,01 ^β (-0,11, 0,09)	-0,12 ^β (-0,22, -0,02)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	86,8	86,6	86,6
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-4,2	-4,7	1,0
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-5,2 ^β (-5,7, -4,7)	-5,7 ^β (-6,2, -5,1)	N/A ^γ
Σύγκριση με σιταγλιπτίνη ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονυλουρία (52 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη 300 mg + μετφορμίνη και σουλφονυλουρία (N=377)	Σιταγλιπτίνη 100 mg + μετφορμίνη και σουλφονυλουρία (N=378)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,12	8,13	
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,03	-0,66	
Διαφορά από τη σιταγλιπτίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,37 ^β (-0,50, -0,25)	N/A ^γ	
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3	
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	87,6	89,6	
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,5	0,3	
Διαφορά από τη σιταγλιπτίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,8 ^δ (-3,3, -2,2)	N/A ^γ	

^α Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης.

^β p < 0,05.

^γ Δεν εφαρμόζεται.

^δ p < 0,001.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε δύο μελέτες που διεξήχθησαν σε ειδικούς πληθυσμούς (ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου) η καναγλιφλοζίνη προστέθηκε στις τρέχουσες θεραπείες σταθερών δόσεων των ασθενών για την αντιμετώπιση του διαβήτη (δίαιτα, μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Συνολικά 714 ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών έως ≤ 80 ετών (227 ασθενείς ηλικίας 65 έως < 75 και 46 ασθενείς ηλικίας 75 ετών έως ≤ 80 ετών) με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό την τρέχουσα αντιδιαβητική θεραπεία (φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης και/ή δίαιτα και άσκηση) συμμετείχαν σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές (p < 0,001) μεταβολές της HbA_{1c} από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο -0,57% και -0,70% για τα άπαξ ημερησίως χορηγούμενα 100 mg και άπαξ ημερησίως χορηγούμενα 300 mg, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η χορήγηση καναγλιφλοζίνης ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ένα ή δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης οδήγησε σε μέσες μεταβολές της FPG από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο από -1,2 mmol/l έως -1,9 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και από -1,9 mmol/l έως -2,4 mmol/l για την άπαξ ημερησίως

χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα. Αυτές οι μειώσεις διατηρήθηκαν καθ' όλη την περίοδο θεραπείας και σχεδόν μεγιστοποιήθηκαν μετά την πρώτη ημέρα της θεραπείας.

Μεταγευματική γλυκόζη

Με τη χρήση δοκιμασίας πρόκλησης μεικτού γεύματος, η καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ένα ή δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης μείωσε τη μεταγευματική γλυκόζη από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά -1,5 mmol/l έως -2,7 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και κατά -2,1 mmol/l έως -3,5 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 300 mg, αντίστοιχα, λόγω των μειώσεων των συγκεντρώσεων της προγευματικής γλυκόζης και της μειωμένης μεταγευματικής διακύμανσης της γλυκόζης.

Σωματικό βάρος

Η άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία σε διπλή ή τριπλή θεραπεία σε μετφορμίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό του σωματικού βάρους στις 26 εβδομάδες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Σε δύο ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες σύγκρισης της καναγλιφλοζίνης με τη γλιμεπιρίδη και τη σιταγλιπτίνη, διάρκειας 52 εβδομάδων, οι διατηρούμενες και στατιστικά σημαντικές μέσες μειώσεις στο ποσοστό του σωματικού βάρους για την καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη ήταν -4,2% και -4,7% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το συνδυασμό γλιμεπιρίδης και μετφορμίνης (1,0%) και -2,5% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σουλφονουρία σε σύγκριση με τη σιταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σουλφονουρία (0,3%).

Μία υποομάδα ασθενών (N=208) από την ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη διπλής θεραπείας με μετφορμίνη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διπλής ενέργειας απορροφησιμετρία ακτίνων X (DXA) και αξονική τομογραφία κοιλίας (CT) για την αξιολόγηση της σύστασης σώματος, έδειξε ότι περίπου τα δύο τρίτα της απώλειας σωματικού βάρους με την καναγλιφλοζίνη οφείλονταν σε απώλεια λιπώδους ιστού, με παρόμοια απώλεια στις ποσότητες σπλαχνικού και κοιλιακού υποδόριου λίπους. Διακόσιοι έντεκα (211) ασθενείς από την κλινική μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς συμμετείχαν σε μία υπομελέτη σύστασης σώματος χρησιμοποιώντας ανάλυση της σύστασης σώματος με DXA. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι περίπου τα δύο τρίτα της απώλειας σωματικού βάρους που σχετίζεται με την καναγλιφλοζίνη οφείλονταν σε απώλεια λιπώδους ιστού σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές της οστικής πυκνότητας στις σπογγώδεις και φλοιώδεις περιοχές.

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Διεξήχθη μία προκαθορισμένη ενδιάμεση μετα-ανάλυση των αξιολογημένων μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων στις κλινικές μελέτες φάσης 2 και 3 σε 9.632 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 4.327 ασθενών (44,9%) με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενών υπό υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι συμμετέχουν σε μία υπό εξέλιξη καρδιαγγειακή μελέτη. Ο λόγος κινδύνου για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο (ο χρόνος έως την εκδήλωση συμβάντος θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και ασταθούς στηθάγχης για την οποία απαιτείται νοσηλεία) για την καναγλιφλοζίνη (και οι δύο δόσεις συγκεντρωτικά) έναντι των συγκριτικών δραστικών παραγόντων και του εικονικού φαρμάκου συνδυαστικά ήταν 0,91 (95% CI: 0,68, 1,22), Ως εκ τούτου, δεν υπήρξε ένδειξη αύξησης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων με την καναγλιφλοζίνη σε σχέση με τα φάρμακα σύγκρισης. Οι αναλογίες κινδύνου για τις άπαξ ημερησίως χορηγούμενες δόσεις καναγλιφλοζίνης των 100 mg και 300 mg ήταν παρόμοιες.

Αρτηριακή πίεση

Σε ανάλυση τεσσάρων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών (N=2.313) διάρκειας 26 εβδομάδων, η θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg οδήγησε σε μέσες μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης -3,9 mmHg και -5,3 mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,1 mmHg) και σε μία μικρότερη επίδραση στη διαστολική αρτηριακή πίεση με μέσες μεταβολές για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη

καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg της τάξεως των -2,1 mmHg και -2,5 mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,3 mmHg). Δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη μεταβολή του καρδιακού ρυθμού.

Ασθενείς με τιμή αναφοράς HbA_{1c} > 10% έως ≤ 12%

Μία υπομελέτη ασθενών με τιμή αναφοράς HbA_{1c} > 10% έως ≤ 12% με την καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία οδήγησε σε μειώσεις της HbA_{1c} από την τιμή αναφοράς (μη προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο) κατά -2,13% και -2,56% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα.

METFORMINE

Η προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη (UKPDS) τεκμηρίωσε το μακροχρόνιο όφελος της εντατικής ρύθμισης της γλυκόζης αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για υπέρβαρους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη μετά από αποτυχία της δίαιτας μεμονωμένα έδειξε:

- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το διαβήτη επιπλοκή στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη) *έναντι* της δίαιτας μεμονωμένα (43,3 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p=0,0023$, και *έναντι* του συνδυασμού των ομάδων υπό μονοθεραπεία με σουλφονυλουρία και ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p=0,0034$
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το διαβήτη θνησιμότητα: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μεμονωμένα 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, $p=0,017$
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου της συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη *έναντι* της δίαιτας μεμονωμένα 20,6 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, ($p=0,011$), και *έναντι* του συνδυασμού των ομάδων υπό μονοθεραπεία με σουλφονυλουρία και ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p=0,021$)
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μεμονωμένα 18 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, $p=0,01$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Vokanamet σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

VOKANAMET

Μελέτες βιοϊσοδυναμίας σε υγιή άτομα κατέδειξαν ότι τα δισκία συνδυασμού Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg, και 150 mg/1.000 mg είναι βιοϊσοδύναμα με τη συγχρόνηση των αντίστοιχων δόσεων καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως μεμονωμένα δισκία.

Η χορήγηση του Vokanamet 150 mg/1.000 mg με τροφή δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής έκθεσης στην καναγλιφλοζίνη. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην AUC της μετφορμίνης, ωστόσο, η μέση μέγιστη συγκέντρωση της μετφορμίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 16% όταν χορηγήθηκε με τροφή. Καθυστέρηση του χρόνου έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατηρήθηκε και για τα δύο συστατικά (2 ώρες για την καναγλιφλοζίνη και 1 ώρα για τη μετφορμίνη) σε συνθήκες σίτισης. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Καθώς η μετφορμίνη συνιστάται να χορηγείται μαζί με ένα γεύμα για τη μείωση της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό, συνιστάται το Vokanamet να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα για τη μείωση της γαστρεντερικής δυσανεξίας που σχετίζεται με τη μετφορμίνη.

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης είναι ουσιαστικά παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 100 mg και 300 mg σε υγιή άτομα, η καναγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (διάμεση τιμή T_{max}) να παρατηρούνται σε 1 με 2 ώρες μετά τη δόση. Η C_{max} και η AUC της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά τρόπο ανάλογο της δόσης από τα 50 mg έως τα 300 mg. Η φαινομενική τελική ημίσεια ζωή ($t_{1/2}$) (εκφράζεται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση) ήταν $10,6 \pm 2,13$ ώρες και $13,1 \pm 3,28$ ώρες για τις δόσεις των 100 mg και των 300 mg, αντίστοιχα. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από 4 έως 5 ημέρες με άπαξ ημερησίως χορήγηση καναγλιφλοζίνης 100 mg έως 300 mg. Η καναγλιφλοζίνη δεν παρουσιάζει χρονο-εξαρτώμενη φαρμακοκινητική και συσσωρεύτηκε στο πλάσμα σε ποσοστό έως και 36% μετά από πολλαπλές δόσεις των 100 mg και 300 mg.

Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καναγλιφλοζίνης είναι περίπου 65%. Η συγχορήγηση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά με καναγλιφλοζίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης και, ως εκ τούτου, η καναγλιφλοζίνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) της καναγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε υγιή άτομα ήταν 119 λίτρα, γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η καναγλιφλοζίνη συνδέεται σε εκτεταμένο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (99%) και ιδιαίτερα στη λευκωματίνη. Η σύνδεση με πρωτεΐνες είναι ανεξάρτητη από τις συγκεντρώσεις της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα. Η σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Βιομετασχηματισμός

Η Ο-γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός αποβολής της καναγλιφλοζίνης, η οποία υφίσταται γλυκουρονιδίωση κυρίως από το UGT1A9 και το UGT2B4 σε δύο ανενεργούς μεταβολίτες Ο-γλυκουρονιδίου. Ο μεσολαβούμενος από το CYP3A4 (οξειδωτικός) μεταβολισμός της καναγλιφλοζίνης είναι ελάχιστος (περίπου 7%) στους ανθρώπους.

Σε μελέτες *in vitro*, η καναγλιφλοζίνη δεν ανέστειλε τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ή CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ούτε επήγαγε τα CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από τις θεραπευτικές. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στο CYP3A4 *in vivo* (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από στόματος [^{14}C] χορήγηση δόσης καναγλιφλοζίνης σε υγιή άτομα, το 41,5%, το 7,0%, και το 3,2% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα ως καναγλιφλοζίνη, ως υδροξυλιωμένος μεταβολίτης και ως μεταβολίτης Ο-γλυκουρονιδίου, αντίστοιχα. Η εντεροηπατική κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης ήταν αμελητέα.

Περίπου το 33% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα, κυρίως ως μεταβολίτες Ο-γλυκουρονιδίου (30,5%). Ποσοστό μικρότερο από 1% της δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητη καναγλιφλοζίνη στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση της καναγλιφλοζίνης για τις δόσεις των 100 mg και 300 mg κυμάνθηκε από 1,30 ml/min έως 1,55 ml/min.

Η καναγλιφλοζίνη είναι μία ουσία με χαμηλή κάθαρση, με μέση συστηματική κάθαρση περίπου 192 ml/min σε υγιή άτομα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη ανοικτού σχεδιασμού εφάπαξ δόσης αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης 200 mg σε άτομα με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (ταξινομήθηκε με χρήση της CrCl βάσει της εξίσωσης Cockcroft-Gault) σε σχέση με υγιή άτομα. Η μελέτη συμπεριέλαβε 8 άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CrCl \geq 80$ ml/min), 8 άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl$ 50ml/min έως < 80 ml/min), 8 άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl$ 30 ml/min έως < 50 ml/min), και 8 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl < 30$ ml/min) καθώς και 8 άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση.

Η C_{max} της καναγλιφλοζίνης παρουσίασε μέτρια αύξηση κατά 13%, 29%, και 29% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, αντίστοιχα, αλλά όχι στα άτομα που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, η AUC της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξήθηκε περίπου κατά 17%, 63%, και 50% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, αλλά ήταν παρόμοια για τους ασθενείς με ESRD και τα υγιή άτομα.

Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω αιμοδιύλισης ήταν αμελητέα.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων της C_{max} και της AUC_{∞} της καναγλιφλοζίνης ήταν 107% και 110%, αντίστοιχα, σε ασθενείς κατηγορίας A κατά Child-Pugh (ήπια ηπατική δυσλειτουργία) και 96% και 111%, αντίστοιχα, σε ασθενείς κατηγορίας B κατά Child-Pugh (μέτρια) ηπατική δυσλειτουργία έπειτα από χορήγηση εφάπαξ δόσης καναγλιφλοζίνης 300 mg.

Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες χαρακτηρισμού της φαρμακοκινητικής της καναγλιφλοζίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Λοιποί ειδικοί πληθυσμοί

Φαρμακογενετική

Και το UGT1A9 και το UGT2B4 υπόκεινται σε γενετικό πολυμορφισμό. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών δεδομένων, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AUC της καναγλιφλοζίνης κατά 26% σε φορείς του UGT1A9*1/*3 και κατά 18% σε φορείς του UGT2B4*2/*2. Αυτές οι αυξήσεις στην έκθεση της καναγλιφλοζίνης δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές. Η επίδραση της ομοζυγωτίας (UGT1A9*3/*3, συχνότητα $< 0,1\%$) είναι πιθανώς πιο αισθητή, αλλά δεν έχει διερευνηθεί.

Το φύλο, η φυλή/εθνικότητα, ή ο δείκτης μάζας σώματος δεν παρουσίασαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού.

METFORMINH

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης, η C_{max} επιτυγχάνεται περίπου σε 2,5 ώρες (T_{max}). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg ή

850 mg είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά την από στόματος χορήγηση μίας δόσης, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Μετά την από στόματος χορήγηση, η απορρόφηση της μετορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετορμίνης θεωρείται ότι δεν είναι γραμμική.

Στις συνιστώμενες δόσεις και τα δοσολογικά σχήματα της μετορμίνης, οι συγκεντρώσεις πλάσματος σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 24-48 ωρών και σε γενικές γραμμές είναι μικρότερες του 1 μg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η C_{max} δεν ξεπέρασε τα 5 μg/ml, ακόμη και στις μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει και ελαφρώς επιβραδύνει την απορρόφηση της μετορμίνης. Μετά την από στόματος χορήγηση δισκίου 850 mg, παρατηρήθηκε χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 40%, μείωση της AUC κατά 25% και παράταση του χρόνου έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 35 λεπτά. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

Κατανομή

Η σύνδεση σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και παρατηρείται περίπου την ίδια χρονική στιγμή. Τα ερυθροκύτταρα πιθανώς αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Ο μέσος V_d κυμαίνεται μεταξύ 63– 276 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Η μετορμίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν έχουν εντοπιστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση της μετορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υδροχλωρική μετορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Μετά την από στόματος χορήγηση, η φαινομενική τελική ημίσεια ζωής αποβολής είναι περίπου 6,5 ώρες.

Όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με εκείνη της κρεατινίνης και, ως εκ τούτου, η ημίσεια ζωής αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετορμίνης στο πλάσμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτη εφάπαξ δόσης: Μετά από εφάπαξ δόσεις υδροχλωρικής μετορμίνης 500 mg, οι παιδιατρικοί ασθενείς έδειξαν παρόμοιο προφίλ φαρμακοκινητικής με εκείνο που παρατηρείται σε υγιείς ενήλικες.

Μελέτη πολλαπλών δόσεων: Τα δεδομένα περιορίζονται σε μία μελέτη. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 500 mg δις ημερησίως για διάστημα 7 ημερών σε παιδιατρικούς ασθενείς, η μέγιστη C_{max} και η AUC_{0-t} παρουσίασαν μείωση περίπου κατά 33% και 40%, αντίστοιχα σε σύγκριση με διαβητικούς ενήλικες που έλαβαν επαναλαμβανόμενες δόσεις των 500 mg δις ημερησίως για 14 ημέρες. Καθώς η δόση τιτλοποιείται εξατομικευμένα με βάση το γλυκαιμικό έλεγχο, τα ευρήματα αυτά είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καναβιφλοζίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Η καναγλιφλοζίνη δεν κατέδειξε επιδράσεις στη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη στους αρουραίους σε εκθέσεις έως και 19 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη έκθεση με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (maximum recommended human dose, MRHD).

Σε μία μελέτη για την ανάπτυξη του εμβρύου-κυήματος σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις στην οστεοποίηση των οστών του μεταταρσίου σε συστηματικές εκθέσεις 73 φορές και 19 φορές υψηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις στις δόσεις των 100 mg και 300 mg. Δεν είναι γνωστό εάν οι καθυστερήσεις στην οστεοποίηση μπορούν να αποδοθούν στις επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης στην ομοιοστάση του ασβεστίου που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους.

Σε μία μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, η καναγλιφλοζίνη που χορηγήθηκε σε θηλυκούς αρουραίους από την ημέρα 6 της κύησης έως την ημέρα 20 της γαλουχίας, οδήγησε σε μειωμένα σωματικά βάρη σε αρσενικούς και θηλυκούς απογόνους σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις > 30 mg/kg/ημέρα (εκθέσεις $\geq 5,9$ φορές την έκθεση στην καναγλιφλοζίνη για τον άνθρωπο στη MRHD). Η μητρική τοξικότητα περιορίστηκε σε μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους.

Σε μία μελέτη σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε καναγλιφλοζίνη από την ημέρα 1 έως την ημέρα 90 μεταγεννητικά, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη ευαισθησία σε σχέση με τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους. Ωστόσο, παρατηρήθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου με επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες επιδράσεις (No Observed Effect Level, NOEL) σε εκθέσεις 2,4 φορές και 0,6 φορές μεγαλύτερες από τις κλινικές εκθέσεις στις δόσεις των 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, και δεν αναστράφηκε πλήρως εντός της περιόδου αποκατάστασης διάρκειας περίπου 1 μήνα. Τα επίμονα νεφρικά ευρήματα σε νεαρούς αρουραίους μπορούν κατά πάσα πιθανότητα να αποδοθούν στη μειωμένη ικανότητα των αναπτυσσόμενων νεφρών των αρουραίων να διαχειριστούν τους αυξημένους από την καναγλιφλοζίνη όγκους ούρων, καθώς η λειτουργική ωρίμανση των νεφρών των αρουραίων συνεχίζεται μέχρι την ηλικία των 6 εβδομάδων.

Η καναγλιφλοζίνη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών σε δόσεις των 10, 30, και 100 mg/kg. Η υψηλότερη δόση των 100 mg/kg παρείχε έως και 14 φορές την κλινική δόση των 300 mg με βάση την έκθεση AUC. Η καναγλιφλοζίνη αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε κύτταρα Leydig των όρχεων σε αρσενικούς αρουραίους σε όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν (10, 30, και 100 mg/kg). Η χαμηλότερη δόση των 10 mg/kg είναι περίπου 1,5 φορές η κλινική δόση των 300 mg με βάση την έκθεση AUC. Οι υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης (100 mg/kg) σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους αύξησαν τη συχνότητα εμφάνισης φαιοχρωμοκυττωμάτων και όγκων του νεφρικού σωληναρίου. Με βάση την έκθεση AUC, το NOEL των 30 mg/kg/ημέρα για τα φαιοχρωμοκυττώματα και τους όγκους των νεφρικών σωληναρίων είναι περίπου 4,5 φορές μεγαλύτερο από την έκθεση στην καθημερινή κλινική δόση των 300 mg. Με βάση προκλινικές και κλινικές μηχανιστικές μελέτες, οι όγκοι σε κύτταρα Leydig, οι όγκοι των νεφρικών σωληναρίων και τα φαιοχρωμοκυττώματα θεωρούνται ότι είναι ειδικοί για τον αρουραίο. Οι επαγόμενοι από την καναγλιφλοζίνη όγκοι των νεφρικών σωληναρίων και τα φαιοχρωμοκυττώματα σε αρουραίους φαίνεται ότι προκαλούνται από δυσαπορρόφηση υδατανθράκων ως συνέπεια της ανασταλτικής δράσης της καναγλιφλοζίνης στον εντερικό SGLT1 στο έντερο των αρουραίων. Μηχανιστικές κλινικές μελέτες δεν κατέδειξαν δυσαπορρόφηση υδατανθράκων στον άνθρωπο σε δόσεις καναγλιφλοζίνης έως και 2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση. Οι όγκοι σε κύτταρα Leydig σχετίζονται με αύξηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), που αποτελεί γνωστό μηχανισμό σχηματισμού όγκων στα κύτταρα Leydig στους αρουραίους. Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, η μη διεγερμένη LH δεν αυξήθηκε σε άνδρες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

Μετορμίνη

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας.

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου: δεν αναμένεται περιβαλλοντική επίδραση από την κλινική χρήση των δύο δραστικών ουσιών του Vokanamet, της καναγλιφλοζίνης και της μετορμίνης.

Καναγλιφλοζίνη/Μετφορμίνη

Σε μία μελέτη της ανάπτυξης του εμβρύου-κυήματος σε αρουραίους, η μετφορμίνη μεμονωμένα (300 mg/kg/ημέρα) προκάλεσε απουσία οστεοποίησης /ατελή οστεοποίηση, ενώ η καναγλιφλοζίνη μεμονωμένα (60 mg/kg/ημέρα) δεν είχε καμία επίδραση. Όταν χορηγήθηκε συνδυασμός καναγλιφλοζίνης/μετφορμίνης σε δόση 60/300 mg/kg/ημέρα (επίπεδα έκθεσης 11 και 13 φορές υψηλότερα της κλινικής έκθεσης για την καναγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη, αντίστοιχα, σε δόσεις 300/2.000 mg), οι επιδράσεις ήταν πιο έντονες σε σύγκριση με τη μετφορμίνη μεμονωμένα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

50 mg/850 mg:
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)
Πολυβινυλαλκοόλη
Τάλκης
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη HDPE με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά, αεροστεγές κάλυμμα και αφυγραντικό.
Οι φιάλες περιέχουν 20 ή 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασίες των:

1 x 20 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων
1 x 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων
180 (3 x 60) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Απριλίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Το δισκίο είναι μπεζ, σε σχήμα καψακίου, μήκους 21 mm, άμεσης αποδέσμευσης, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, με χαραγμένη την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «551» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vokanamet ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως επικουρική θεραπεία σε δίαιτα και άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:

- σε ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με τις μέγιστες ανεκτές δόσεις μετφορμίνης μεμονωμένα
- σε ασθενείς που λαμβάνουν τις μέγιστες ανεκτές δόσεις μετφορμίνης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν αυτά δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις διάφορες επιπρόσθετες θεραπείες)
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία με το συνδυασμό καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως ξεχωριστά δισκία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση της θεραπείας μείωσης της γλυκόζης με Vokanamet θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το τρέχον θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς, την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη ημερησίως από στόματος χορηγούμενη δόση των 100 mg ή 300 mg καναγλιφλοζίνης και χωρίς να υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη ημερησίως από στόματος χορηγούμενη δόση μετφορμίνης.

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη, η συνιστώμενη δόση έναρξης του Vokanamet θα πρέπει να παρέχει καναγλιφλοζίνη σε δόση 50 mg δις ημερησίως μαζί με τη δόση μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση. Για τους

ασθενείς που ανέχονται δόση Vokanamet που περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε Vokanamet που να περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης χορηγούμενη δις ημερησίως (βλέπε παρακάτω και παράγραφο 4.4).

Για ασθενείς που μεταβαίνουν από ξεχωριστά δισκία καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης

Για ασθενείς που μεταβαίνουν από ξεχωριστά δισκία καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης, το Vokanamet θα πρέπει να ξεκινά με την ίδια συνολική ημερήσια δόση καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση μετφορμίνης.

Θα πρέπει να εξετάζεται η τιτλοποίηση της δόσης με καναγλιφλοζίνη (που προστίθεται στη βέλτιστη δόση της μετφορμίνης) προτού ο ασθενής μεταβεί σε Vokanamet.

Στους ασθενείς που ανέχονται το Vokanamet που περιέχει καναγλιφλοζίνη 50 mg και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, μπορεί να εξεταστεί η αύξηση της δόσης σε Vokanamet που να περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης.

Όταν αυξάνεται η δόση του Vokanamet που περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης σε 150 mg καναγλιφλοζίνης πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή σε άλλους ασθενείς για τους οποίους η αρχική διούρηση που επάγεται από την καναγλιφλοζίνη ενέχει κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με ένδειξη μείωσης του όγκου, συνιστάται διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν από την έναρξη του Vokanamet (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν το Vokanamet χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή σε κάποιο εκκριταγωγό της ινσουλίνης (π.χ., σουλφονυλουρία), μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ειδικόί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Επειδή η μετφορμίνη αποβάλλεται εν μέρει από τους νεφρούς και οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, το Vokanamet θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή καθώς αυξάνεται η ηλικία. Είναι απαραίτητη η τακτική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας προκειμένου να βοηθήσει στην πρόληψη σχετιζόμενης με τη μετφορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ο κίνδυνος μείωσης του όγκου που σχετίζεται με την καναγλιφλοζίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² έως < 90 ml/min/1,73 m² ή καθαρή κρεατινίνη (CrCl) 60 ml/min έως < 90 ml/min, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 60 ml/min/1,73m² ή CrCl < 60 ml/min) λόγω της δραστικής ουσίας μετφορμίνη (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Vokanamet δεν συνιστάται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία λόγω της δραστικής ουσίας μετφορμίνη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με Vokanamet σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vokanamet σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση

Το Vokanamet πρέπει να λαμβάνεται από στόματος δις ημερησίως, μαζί με τα γεύματα για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό που σχετίζονται με τη μετφορμίνη. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Αν παραληφθεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής εκτός εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση. Στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς πρέπει να παραλείψουν τη δόση που ξεχάσανε και να λάβουν το φάρμακο την επόμενη τακτική προγραμματισμένη ώρα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1)
- Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προ-κώμα,
- Μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ή CrCl < 60 ml/min), (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4),
- Οξείες παθήσεις που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, όπως: αφυδάτωση, σοβαρή λοίμωξη, καταπληξία (βλέπε παράγραφο 4.4),
- Οξεία ή χρόνια νόσος που μπορεί να προκαλέσει υποξία των ιστών, όπως: καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καταπληξία,
- Ηπατική δυσλειτουργία, οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμός (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Vokanamet δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μία σπάνια, αλλά σοβαρή (υψηλή θνησιμότητα εάν δεν υπάρξει έγκαιρη θεραπεία) μεταβολική επιπλοκή που μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας συσσώρευσης της μετφορμίνης. Τα αναφερόμενα περιστατικά γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη έχουν συμβεί κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς που είχαν σημαντική νεφρική ανεπάρκεια. Η επίπτωση της γαλακτικής οξέωσης μπορεί και θα πρέπει να μειώνεται μέσω εκτίμησης και άλλων σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου, όπως ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία, υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, ηπατική δυσλειτουργία και οποιαδήποτε πάθηση που συσχετίζεται με υποξία.

Διάγνωση

Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης πρέπει να εξετάζεται στην περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών σημείων όπως μυϊκές κράμπες με πεπτικές διαταραχές όπως κοιλιακό άλγος και σοβαρή εξασθένιση.

Αυτό μπορεί να συνοδεύεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, υποθερμία και κώμα. Στα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνονται μειωμένο pH αίματος, επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα άνω των 5 mmol/l, αυξημένο έλλειμμα ανιόντων και αυξημένη αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού οξέος. Εάν υπάρχει υποψία μεταβολικής οξέωσης, η θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να εισάγεται άμεσα στο νοσοκομείο (βλέπε παράγραφο 4.9). Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς για τον κίνδυνο και τα συμπτώματα γαλακτικής οξέωσης.

Νεφρική λειτουργία

Καθώς η μετφορμίνη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και η συσσώρευση της μετφορμίνης μπορεί να επισπεύσει τη γαλακτική οξέωση, ο eGFR ή η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να προσδιορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας και εν συνεχεία σε τακτική βάση:

- τουλάχιστον ετησίως σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- τουλάχιστον δύο με τέσσερις φορές το έτος σε ασθενείς με eGFR (κάθαρση κρεατινίνης) στο κατώτατο φυσιολογικό όριο και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει ενδεχόμενο διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας. Για παράδειγμα, κατά την έναρξη θεραπείας με αντιυπερτασικά ή διουρητικά ή με ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ).

Χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές εξετάσεις μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση μετφορμίνης η οποία είναι πιθανό να αυξήσει τον κίνδυνο για γαλακτική οξέωση. Το Vokanamet πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη χρονική στιγμή της εξέτασης και να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες κατόπιν αυτής και μόνο αφού επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και διαπιστωθεί ότι είναι φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χειρουργική επέμβαση

Καθώς το Vokanamet περιέχει μετφορμίνη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με γενική, νωτιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή την επανέναρξη της τροφής από στόματος και μόνο εφόσον έχει τεκμηριωθεί φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Χρήση σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με μείωση όγκου

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η καναγλιφλοζίνη με την αύξηση της απέκκρισης της γλυκόζης στα ούρα (UGE), επάγει ωσμωτική διούρηση, η οποία μπορεί να επιφέρει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της καναγλιφλοζίνης, αυξήσεις στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση ή υπόταση) παρατηρήθηκαν πιο συχνά με ημερήσια δόση 300 mg καναγλιφλοζίνης και εμφανίστηκαν πιο συχνά κατά τους πρώτους τρεις μήνες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς στους οποίους η μείωση της αρτηριακής πίεσης που επάγει η καναγλιφλοζίνη μπορεί να ενέχει κίνδυνο, όπως σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία και έχουν ιστορικό υπότασης, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Λόγω της μείωσης του όγκου, παρατηρήθηκαν γενικά μικρές μέσες μειώσεις του eGFR εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη. Σε ασθενείς που ήταν επιρρεπείς σε μεγαλύτερες μειώσεις του ενδαγγειακού όγκου, όπως περιγράφεται ανωτέρω, υπήρχαν περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις του eGFR ($> 30\%$), ο οποίος στη συνέχεια βελτιώθηκε και σπανίως χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν τα συμπτώματα μείωσης του όγκου. Η καναγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης (βλέπε παράγραφο 4.5) ή σε ασθενείς που εμφανίζουν μείωση του όγκου, π.χ., λόγω οξείας νόσου (όπως γαστρεντερική νόσος).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Vokanamet, στην περίπτωση συνοδών παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση του όγκου (όπως μία γαστρεντερική νόσος), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης του όγκου (π.χ., κλινική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων της νεφρικής λειτουργίας) και των ηλεκτρολυτών ορού. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με Vokanamet σε ασθενείς που εμφανίζουν μείωση του όγκου υπό θεραπεία με Vokanamet έως ότου διορθωθεί η κατάσταση. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πιο συχνής παρακολούθησης της γλυκόζης.

Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (DKA), συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της καναγλιφλοζίνης. Σε μία σειρά περιπτώσεων, η εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μέτρια αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω των 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η DKA είναι πιο πιθανό να συμβεί με υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση μη ειδικών συμπτωμάτων όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για κετοξέωση αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή διάγνωση DKA, η θεραπεία με Vokanamet θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές νόσους. Και στις δύο περιπτώσεις, η θεραπεία με Vokanamet μπορεί να ξαναρχίσει μόλις η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν από την έναρξη του Vokanamet, θα πρέπει να αξιολογούνται παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν σε κετοξέωση.

Στους ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο DKA περιλαμβάνονται εκείνοι με μικρό απόθεμα λειτουργικών β-κυττάρων (π.χ., ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλό C-πεπτίδιο ή λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη των ενηλίκων (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με παθήσεις που οδηγούν σε περιορισμένη πρόσληψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης είναι μειωμένες και ασθενείς με αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη λόγω οξείας νόσου, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς SGLT2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Επανάναρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη DKA ενώ βρίσκονταν σε θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν έχει ταυτοποιηθεί και επιλυθεί κάποιος άλλος σαφής αιτιολογικός παράγοντας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν ότι η DKA απαντάται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με θεραπεία με καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8), συνεπώς συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ήδη υψηλό αιματοκρίτη.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης του όγκου, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να λάβουν θεραπεία με διουρητικά και έχουν επιβεβαρυμμένη νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών αναφέρθηκε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με θεραπεία με καναγλιφλοζίνη. Επίσης σε αυτούς τους ασθενείς αναφέρθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις του eGFR (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Σε συμφωνία με το μηχανισμό δράσης της αναστολής του συμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) με αυξημένη UGE, σε κλινικές δοκιμές με καναγλιφλοζίνη αναφέρθηκε αιδοιοκολπική καντιντίαση σε γυναίκες και βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα σε άνδρες (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι άνδρες και οι γυναίκες με ιστορικό μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν λοίμωξη. Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα παρουσιάστηκαν κυρίως σε άνδρες ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε περιτομή. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φήμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε περιτομή. Η πλειοψηφία των μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων αντιμετωπίστηκαν με τοπική αντιμυκητιασική θεραπεία, η οποία είτε συνταγογραφήθηκε από ένα επαγγελματία υγείας είτε χορηγήθηκε από τον ίδιο τον ασθενή ενώ συνεχιζόταν η θεραπεία με Vokanamet.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς σταδίου III σύμφωνα με τα κριτήρια της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης (NYHA) είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία σε κλινικές μελέτες με καναγλιφλοζίνη σε ασθενείς σταδίου IV κατά NYHA.

Εργαστηριακές αξιολογήσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης της καναγλιφλοζίνης, η ανάλυση ούρων των ασθενών που λαμβάνουν Vokanamet θα είναι θετική για γλυκόζη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με Vokanamet, ωστόσο, τέτοιες μελέτες έχουν διεξαχθεί με τις επιμέρους δραστικές ουσίες (καναγλιφλοζίνη και μετφορμίνη). Η συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης (300 mg άπαξ ημερησίως) και μετφορμίνης (2.000 mg άπαξ ημερησίως) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης ή της μετφορμίνης.

KANAΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά

Η καναγλιφλοζίνη μπορεί να λειτουργήσει προσθετικά στην επίδραση των διουρητικών και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η καναγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης.

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονυλουρίες, μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία. Συνεπώς, ενδεχομένως να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Vokanamet (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην καναγλιφλοζίνη

Ο μεταβολισμός της καναγλιφλοζίνης γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω γλυκουρονικής σύζευξης με τη μεσολάβηση της UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης 1A9 (UGT1A9) και της 2B4 (UGT2B4). Η καναγλιφλοζίνη μεταφέρεται μέσω της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Οι επαγωγείς ενζύμων (όπως το υπερικόν το διάτρητο [*Hypericum perforatum*], η ριφαμπικίνη, τα βαρβιτουρικά, η φαινοτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η ριτοναβίρη και η εφαιβιρένζη) ενδέχεται να οδηγήσουν σε μειωμένη έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Μετά από συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων), παρατηρήθηκαν μειώσεις της συστηματικής έκθεσης (περιοχή υπό την καμπύλη, AUC) και της μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) της καναγλιφλοζίνης κατά 51% και 28%. Αυτές οι μειώσεις της έκθεσης στην καναγλιφλοζίνη μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα.

Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας συνδυασμένος επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT και των πρωτεϊνών-μεταφορέων μαζί με την καναγλιφλοζίνη, απαιτείται παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου προκειμένου να αξιολογηθεί ότι η ανταπόκριση στην καναγλιφλοζίνη είναι κατάλληλη. Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT μαζί με την καναγλιφλοζίνη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης σε Vokanamet των 150 mg δις ημερησίως εάν οι ασθενείς ανέχονται ήδη την δις ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 50 mg και χρειάζονται πρόσθετο γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η χολεστυραμίνη μπορεί ενδεχομένως να μειώσει την έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Η χορήγηση της δόσης της καναγλιφλοζίνης πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση δεσμευτικών των χολικών οξέων για την ελαχιστοποίηση της ενδεχόμενης επίδρασης στην απορρόφησή τους.

Μελέτες αλληλεπίδρασης υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης δεν μεταβάλλεται από τη μετορφίνη, την υδροχλωροθειαζίδη, τα από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), την κυκλοσπορίνη και/ή την προβενεσίδη.

Επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Διγοξίνη

Ο συνδυασμός της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg για διάστημα 7 ημερών με εφάπαξ δόση διγοξίνης 0,5 mg ακολουθούμενος από 0,25 mg ημερησίως για διάστημα 6 ημερών οδήγησε σε 20% αύξηση της AUC και 36% αύξηση της C_{max} της διγοξίνης, γεγονός που πιθανώς οφείλεται σε αναστολή της P-gr. Η καναγλιφλοζίνη έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει την P-gr *in vitro*. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη ή άλλες καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ., διγίτοξίνη) θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Δαβιγατράνη

Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης της καναγλιφλοζίνης (ασθενής αναστολέας της P-gr) στην ετεξιλική δαβιγατράνη (υπόστρωμα της P-gr) δεν έχει μελετηθεί. Καθώς οι συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης μπορεί να αυξηθούν παρουσία καναγλιφλοζίνης, απαιτείται παρακολούθηση (διερεύνηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) όταν η δαβιγατράνη συνδυάζεται με την καναγλιφλοζίνη.

Σιμβαστατίνη

Ο συνδυασμός της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg για διάστημα 6 ημερών με εφάπαξ δόση σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) 40 mg οδήγησε σε 12% αύξηση της AUC και σε 9% αύξηση της C_{max} της σιμβαστατίνης, καθώς και σε 18% αύξηση της AUC και 26% αύξηση της C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης. Οι αυξήσεις της έκθεσης της σιμβαστατίνης και του οξέος της σιμβαστατίνης δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Η αναστολή της BCRP από την καναγλιφλοζίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί στο εντερικό επίπεδο και συνεπώς μπορεί να υπάρξει αυξημένη έκθεση για φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την BCRP, π.χ. ορισμένες στατίνες όπως η ροσουβαστατίνη και ορισμένα αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η καναγλιφλοζίνη σε σταθερή κατάσταση δεν παρουσίασε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μετφορμίνης, των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) της γλιβενκλαμίδης, της παρακεταμόλης, της υδροχλωροθειαζίδης ή της βαρφαρίνης.

Αλληλεπίδραση φαρμάκου/εργαστηριακής δοκιμασίας

1,5-AG δοκιμασία

Αυξήσεις στην απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα με την καναγλιφλοζίνη μπορεί να μειώσουν ψευδώς τα επίπεδα της 1,5-ανυδρογλυκιτόλης (1,5-AG) και να κάνουν τις τιμές της 1,5-AG μη αξιόπιστες για την εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Επομένως, οι δοκιμασίες 1,5-AG δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που λαμβάνουν Vokanamet. Για περισσότερη λεπτομέρεια, είναι προτιμότερο να επικοινωνήσετε με τον συγκεκριμένο παρασκευαστή της 1,5-AG δοκιμασίας.

METFORMINΗ

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Οινόπνευμα

Υφίσταται αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης σε περίπτωση οξείας δηλητηρίασης από οινόπνευμα (κυρίως σε κατάσταση νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας) καθώς το Vokanamet περιέχει μετφορμίνη ως δραστική ουσία (βλέπε παράγραφο 4.4). Η κατανάλωση οινοπνεύματος και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οινόπνευμα θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές εξετάσεις μπορεί να επιφέρει νεφρική ανεπάρκεια, οδηγώντας σε συσσώρευση μετφορμίνης και κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Ως εκ τούτου, το Vokanamet πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη χρονική στιγμή της εξέτασης και να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες κατόπιν αυτής και μόνο αφότου επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και διαπιστωθεί ότι είναι φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα

Τα κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται μέσω των νεφρικών σωληναρίων (π.χ., σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη μετφορμίνη μέσω ανταγωνισμού για κοινά νεφρικά σωληναριακά συστήματα μεταφοράς. Μία μελέτη που διεξήχθη σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη, χορηγούμενη σε δόση 400 mg δις ημερησίως, αύξησε την AUC της μετφορμίνης κατά 50% και τη C_{max} κατά 81%. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου, η αναπροσαρμογή της δόσης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας και οι αλλαγές της διαβητικής θεραπείας κατά τη συγχορήγηση κατιονικών φαρμακευτικών προϊόντων που απεκκρίνονται μέσω των νεφρικών σωληναρίων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (που χορηγούνται μέσω συστηματικών και τοπικών οδών), οι β -2 αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται και να διενεργούνται πιο συχνοί έλεγχοι της γλυκόζης αίματος, κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα σαν αυτά. Εάν είναι αναγκαίο, η δόση των φαρμακευτικών προϊόντων μείωσης της γλυκόζης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Λόγω της δυνατότητάς τους να μειώνουν τη νεφρική λειτουργία, τα διουρητικά (κυρίως τα διουρητικά της αγκύλης) μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης που σχετίζεται με τη μετφορμίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση της καναγλιφλοζίνης μεμονωμένα ή του Vokanamet σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα με καναγλιφλοζίνη έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της μετφορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα με μετφορμίνη δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή του κυήματος, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Vokanamet δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με Vokanamet πρέπει να διακόπτεται.

Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε θηλάζοντα ζώα με συνδυασμό των δραστικών ουσιών του Vokanamet. Δεν είναι γνωστό εάν η καναγλιφλοζίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της καναγλιφλοζίνης/των μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά επαγόμενες επιδράσεις σε θηλάζοντες νεογνήτους και νεαρούς αρουραίους που εκτέθηκαν σε καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 5.3). Η μετφορμίνη απεκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογνήτα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η επίδραση του Vokanamet στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχει μελετηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης ή της μετφορμίνης στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Vokanamet δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Vokanamet χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή σε κάποιο εκκριταγωγό της ινσουλίνης, καθώς και για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου, όπως η ζάλη θέσης (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε σε 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 5.151 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Επίσης, διεξήχθη μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2 διάρκειας 18 εβδομάδων με χορήγηση δόσης δις ημερησίως (καναγλιφλοζίνη 50 mg ή 150 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη 500 mg) σε 279 ασθενείς, στην οποία 186 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη.

Η κύρια αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανοχής διεξήχθη σε μία συγκεντρωτική ανάλυση (N=2.313) τεσσάρων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων (μονοθεραπεία και επιπρόσθετη θεραπεία σε μετορμίνη, μετορμίνη και μία σουλφονουρία, και μετορμίνη και πιογλιταζόνη). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή μία σουλφονουρία, αιδοιοκολπική καντιντίαση, ουρολοίμωξη και πολουρία ή πολλακιουρία (δηλ., συχνουρία). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή σε ποσοστό $\geq 0,5\%$ του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε αυτές τις μελέτες ήταν η αιδοιοκολπική καντιντίαση (0,7% των γυναικών ασθενών) και η βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα (0,5% των ανδρών ασθενών). Επιπρόσθετες αναλύσεις της ασφάλειας (συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων δεδομένων) διεξήχθησαν σε δεδομένα από ολόκληρο το πρόγραμμα της καναγλιφλοζίνης (ελεγχόμενες με εικονικό και δραστικό παράγοντα μελέτες) για την αξιολόγηση των αναφερόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων προκειμένου να προσδιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε πίνακα 1) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Συγκεντρωτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα 1 βασίζονται στη συγκεντρωτική ανάλυση των τεσσάρων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων (n=2.313) που περιγράφονται παραπάνω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την παγκόσμια κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης συμπεριλαμβάνονται επίσης σε αυτόν τον πίνακα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω ταξινομούνται κατά συχνότητα και κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με τη χρήση της παρακάτω σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών (MedDRA) από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες^a και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
πολύ συχνές	Υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουρία
όχι συχνές	Αφυδάτωση*
σπάνιες	Διαβητική κετοξέωση**
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
όχι συχνές	Ζάλη θέσης*, Συγκοπή*
Αγγειακές διαταραχές	
όχι συχνές	Υπόταση*, Ορθοστατική υπόταση*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
συχνές	Δυσκοιλιότητα, Δίψα ^b , Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
όχι συχνές	Εξάνθημα ^γ , Κνίδωση
μη γνωστές	Αγγειοοίδημα ^δ
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
όχι συχνές	Κάταγμα οστών ^ε
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
συχνές	Πολουρία ή Πολλακιουρία ^{στ} , Ουρολοίμωξη (πυελονεφρίτιδα και ουροσήψη έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία)
όχι συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια (κυρίως στο πλαίσιο μείωσης του όγκου)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
πολύ συχνές	Αιδοιοκολπική καντιντίαση ^{**ζ}
συχνές	Βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα ^{**η}
Παρακλινικές εξετάσεις	
συχνές	Δυσλιπιδαιμία ^θ , Αυξημένος αιματοκρίτης ^{**}
όχι συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^{**κ} , Αυξημένη ουρία αίματος ^{**λ} , Αυξημένο κάλιο αίματος ^{**μ} , Αυξημένα φωσφορικά αίματος ^ν

* Συσχετίζεται με μείωση του όγκου, βλέπε παράγραφο 4.4.

** Βλέπε παράγραφο 4.4.

^α Τα προφίλ των δεδομένων για την ασφάλεια από επιμέρους κύριες μελέτες (συμπεριλαμβάνονται οι μελέτες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, ηλικιωμένους ασθενείς [≥ 55 ετών έως ≤ 80 ετών] και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων) ήταν γενικά σε συμφωνία με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον παρόντα πίνακα.

^β Η δίαιτα περιλαμβάνει τους όρους δίαιτα, ξηροστομία και πολυδιψία.

^γ Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους όρους ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδωβατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φυλκταινώδες εξάνθημα και κυστικό εξάνθημα.

^δ Βασίζεται στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης.

^ε Κάταγμα οστών αναφέρθηκε σε 0,7% και 0,6% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,3 % για το εικονικό φάρμακο. Βλέπε παράγραφο κάταγμα οστών παρακάτω για πρόσθετη πληροφόρηση.

^{στ} Η πολουρία ή η πολλακιουρία περιλαμβάνουν του όρους πολουρία, πολλακιουρία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία και αύξηση της παραγωγής ούρων.

^ζ Η αιδοιοκολπική καντιντίαση περιλαμβάνει τους όρους αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπική μυκωτική λοίμωξη, αιδοιοκολπίτιδα, λοίμωξη του κόλπου και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.

^η Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα περιλαμβάνουν τους όρους βαλανίτιδα, βαλανοποσθίτιδα, βαλανίτιδα από κάντιντα και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.

^θ Οι μέσες ποσοστιαίες αυξήσεις από την τιμή αναφοράς για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν ολική χοληστερόλη 3,4% και 5,2% έναντι 0,9%, HDL-χοληστερόλη 9,4% και 10,3% έναντι 4,0%, LDL-χοληστερόλη 5,7% και 9,3% έναντι 1,3%, μη-HDL-χοληστερόλη 2,2% και 4,4% έναντι 0,7%, τριγλυκερίδια 2,4% και 0,0% έναντι 7,6%.

^ι Οι μέσες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στον αιματοκρίτη ήταν 2,4% και 2,5% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,0% για το εικονικό φάρμακο.

^κ Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στην κρεατινίνη ήταν 2,8% και 4,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,5 % για το εικονικό φάρμακο.

^λ Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο άζωτο ουρίας αίματος ήταν 17,1% και 18,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 2,7% για το εικονικό φάρμακο.

^μ Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο κάλιο αίματος ήταν 0,5% και 1,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,6% για το εικονικό φάρμακο.

^ν Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στα φωσφορικά ορού ήταν 3,6% και 5,1% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,5% για το εικονικό φάρμακο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με μείωση του όγκου

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των τεσσάρων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων, η επίπτωση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση, αφυδάτωση και συγκοπή) ήταν 1,2% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg, 1,3% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,1% για το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση κατά τη θεραπεία με την καναγλιφλοζίνη στις δύο ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες ήταν παρόμοια με εκείνη των συγκριτικών φαρμάκων.

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη, στην οποία οι ασθενείς ήταν γενικά μεγαλύτερης ηλικίας με υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών από διαβήτη, οι συχνότερες εμφανίσεις ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου ήταν 2,8% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg, 4,6% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,9% με το εικονικό φάρμακο.

Για την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, διεξήχθη μία μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση (N=9.439) σε ασθενείς από οκτώ ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3, στις οποίες συμπεριλήφθησαν και οι δύο δόσεις της καναγλιφλοζίνης. Σε αυτή τη συγκεντρωτική ανάλυση, οι ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά της αγκύλης, οι ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR 30 ml/min/1,73 m² έως < 60 ml/min/1,73 m², και οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών παρουσίασαν γενικά υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Για τους ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά της αγκύλης, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 3,2% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,8% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg έναντι 4,7% στην ομάδα ελέγχου. Για τους ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR 30 ml/min/1,73 m² έως < 60 ml/min/1,73 m², ή CrCl 30 έως < 60 ml/min, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 4,8% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,1% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου. Στους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 4,9% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,7% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη και τη μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση, οι διακοπές λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου δεν αυξήθηκαν με την καναγλιφλοζίνη.

Υπογλυκαιμία κατά την επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλή (περίπου 4%) μεταξύ των ομάδων θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, όταν χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη. Κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης σε θεραπεία με ινσουλίνη, παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία στο 49,3%, 48,2%, και 36,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, ενώ σοβαρή υπογλυκαιμία εμφανίστηκε στο 1,8%, 2,7%, και 2,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης σε θεραπεία με μία σουλφονουλουρία, παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία στο 4,1%, 12,5%, και 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Αναφέρθηκε αιδοιοκολπική καντιντίαση (συμπεριλαμβανομένης της αιδοιοκολπίτιδας και της αιδοιοκολπικής μυκωτικής λοίμωξης) στο 10,4% και 11,4% των γυναικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 3,2% των γυναικών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αναφορές αιδοιοκολπικής καντιντίαςης έγιναν κατά τους πρώτους τέσσερις μήνες της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη. Μεταξύ των γυναικών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 2,3% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Συνολικά, το 0,7% όλων των γυναικών ασθενών διέκοψαν την καναγλιφλοζίνη λόγω αιδοιοκολπικής καντιντίαςης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Βαλανίτιδα από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδα αναφέρθηκαν στο 4,2% και 3,7% των ανδρών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,6% των ανδρών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ανδρών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 0,9% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Συνολικά, το 0,5% των ανδρών ασθενών διέκοψαν την καναγλιφλοζίνη λόγω βαλανίτιδας από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδας. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φίμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε περιτομή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ουρολοιμώξεις

Ουρολοιμώξεις αναφέρθηκαν συχνότερα για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg (5,9% έναντι 4,3%, αντίστοιχα) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριες, χωρίς αύξηση της εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων

ενεργειών. Οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε καθιερωμένες θεραπείες συνεχίζοντας τη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

Κάταγμα οστών

Σε μία καρδιαγγειακή μελέτη 4.327 ασθενών με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, τα ποσοστά εμφάνισης κατάγματος οστών ήταν 1,6, 1,6 και 1,1 ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης σε 100 mg καναγλιφλοζίνης, 300 mg καναγλιφλοζίνης και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, με τη διαφορά στα κατάγματα να παρουσιάζεται αρχικά εντός των πρώτων 26 εβδομάδων θεραπείας. Σε άλλες μελέτες διαβήτη τύπου 2 με καναγλιφλοζίνη, όπου συμμετείχε ένας γενικός πληθυσμός περίπου 5.800 διαβητικών ασθενών, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Έπειτα από 104 εβδομάδες θεραπείας, η καναγλιφλοζίνη δεν επηρέασε δυσμενώς την οστική πυκνότητα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση οκτώ ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο και με δραστικό παράγοντα μελετών, το προφίλ ασφάλειας της καναγλιφλοζίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν γενικά σε συμφωνία με αυτό των νεότερων ασθενών. Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (όπως ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με συχνότητες εμφάνισης 4,9%, 8,7%, και 2,6% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 300 mg και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Μειώσεις του eGFR (-3,6% και -5,2%) αναφέρθηκαν με την καναγλιφλοζίνη 100 mg και την καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (-3,0%) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μετφορμίνη

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται ανά οργανικό σύστημα και ανά κατηγορία συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη ως μονοθεραπεία και δεν παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη. Οι κατηγορίες συχνότητας βασίζονται στις διαθέσιμες πληροφορίες από την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της μετφορμίνης.

Πίνακας 2: Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με μετφορμίνη που διαπιστώθηκαν από δεδομένα κλινικών μελετών και μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
πολύ σπάνιες	Γαλακτική οξέωση, Ανεπάρκεια βιταμίνης B ₁₂ ^α
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
συχνές	Διαταραχή γεύσης
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
πολύ συχνές	Συμπτώματα από το γαστρεντερικό ^β
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
πολύ σπάνιες	Ερύθημα, Κνησμός, Κνίδωση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
πολύ σπάνιες	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, Ηπατίτιδα

^α Η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη έχει συσχετιστεί με μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B₁₂, η οποία πολύ σπάνια μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ (π.χ., μεγαλοβλαστική αναιμία).

^β Συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης παρουσιάζονται πιο συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας και στις περισσότερες περιπτώσεις αποδράμουν αυτόματα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της

υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Καναγλιφλοζίνη

Οι εφάπαξ δόσεις καναγλιφλοζίνης έως 1.600 mg σε υγιή άτομα και καναγλιφλοζίνης 300 mg δις ημερησίως για διάστημα 12 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ήταν γενικά καλά ανεκτές.

Μετορμίνη

Δεν έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία με δόσεις υδροχλωρικής μετορμίνης έως και 85 g, αν και υπό τέτοιες συνθήκες έχει παρατηρηθεί γαλακτική οξέωση. Η υψηλή υπερδοσολογία με μετορμίνη ή με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετορμίνης είναι η αιμοδιύλιση.

Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Vokanamet είναι εύλογο να εφαρμοστούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, π.χ., απομάκρυνση του μη απορροφημένου υλικού από το γαστρεντερικό σωλήνα, εφαρμογή κλινικής παρακολούθησης και λήψη κλινικών μέτρων όπως υποδεικνύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετορμίνης είναι η αιμοδιύλιση. Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας αιμοδιύλισης 4 ωρών ήταν αμελητέα. Δεν αναμένεται απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω περιτοναιοδιύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το διαβήτη, συνδυασμοί από στόματος φαρμάκων μείωσης της γλυκόζης αίματος. Κωδικός ATC: A10BD16.

Μηχανισμός δράσης

Το Vokanamet συνδυάζει δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης με διαφορετικούς και συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: την καναγλιφλοζίνη, έναν αναστολέα του μεταφορέα SGLT2 και την υδροχλωρική μετορμίνη, μέλος της κατηγορίας των διγουανιδών.

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Ο μεταφορέας SGLT2, που εκφράζεται στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια, είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία της επαναπορρόφησης της διηθημένης γλυκόζης από το σωληναριακό αυλό. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με διαβήτη παρουσιάζουν αυξημένη νεφρική επαναπορρόφηση της γλυκόζης που μπορεί να συμβάλει σε εμμένουσες αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος. Η καναγλιφλοζίνη είναι ένας από στόματος χορηγούμενος δραστικός αναστολέας του SGLT2. Με την αναστολή του SGLT2, η καναγλιφλοζίνη μειώνει την επαναπορρόφηση της διηθημένης γλυκόζης, μειώνει το νεφρικό ουδό για τη γλυκόζη (RT_G) και, ως εκ τούτου, αυξάνει την UGE, μειώνοντας τις αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα μέσω αυτού του ανεξάρτητου από την ινσουλίνη μηχανισμού σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η αυξημένη UGE με την αναστολή του SGLT2 μεταφράζεται επίσης σε οσμωτική διούρηση, με τη διουρητική επίδραση να οδηγεί σε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Η αύξηση της UGE οδηγεί σε απώλεια θερμίδων και, ως εκ τούτου,

στη μείωση του σωματικού βάρους, όπως έχει καταδειχθεί σε μελέτες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η δράση της καναγλιφλοζίνης ως προς την αύξηση της UGE και την άμεση μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ινσουλίνης. Σε κλινικές μελέτες με καναγλιφλοζίνη έχει παρατηρηθεί βελτίωση της αξιολόγησης του ομοιοστατικού μοντέλου λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA β-κύτταρα) και βελτίωση της ανταπόκρισης της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα σε μία δοκιμασία πρόκλησης μεικτού γεύματος.

Σε μελέτες φάσης 3, η προγευματική χορήγηση καναγλιφλοζίνης 300 mg άπαξ ημερησίως παρείχε μεγαλύτερη μείωση της μετεγευματικής διακύμανσης της γλυκόζης από αυτή που παρατηρήθηκε με την άπαξ ημερησίως δόση των 100 mg. Αυτή η επίδραση που παρατηρείται σε δόση καναγλιφλοζίνης 300 mg μπορεί, εν μέρει, να οφείλεται στην τοπική αναστολή του εντερικού SGLT1 (ένας σημαντικός εντερικός μεταφορέας της γλυκόζης) που σχετίζεται με παροδικά υψηλές συγκεντρώσεις καναγλιφλοζίνης στον εντερικό αυλό πριν από την απορρόφηση του φαρμακευτικού προϊόντος (η καναγλιφλοζίνη είναι ένας ασθενής αναστολέας του μεταφορέα SGLT1). Μελέτες δεν έχουν δείξει δυσασπορόφηση της γλυκόζης με την καναγλιφλοζίνη.

METFORMINE

Η μετφορμίνη είναι μία διγουανίδη με αντιυπεργλυκαιμικές δράσεις, που μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και, ως εκ τούτου, δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- μέσω μείωσης της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης αναστέλλοντας τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση
- στους μύες, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης
- και επιβραδύνοντας την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση γλυκογόνου δρώντας επί της σύνθεσής του γλυκογόνου. Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς των μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης GLUT-1 και GLUT-4.

Στους ανθρώπους, ανεξάρτητα από τη δράση της στη γλυκαιμία, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει αποδειχθεί με θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η μετφορμίνη μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και των τριγλυκεριδίων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης

Μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών από στόματος δόσεων καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες μειώσεις του RT_G και αυξήσεις της UGE. Με αρχική τιμή RT_G περίπου 13 mmol/l, η μέγιστη καταστολή του 24-ωρου μέσου RT_G παρατηρήθηκε με την ημερήσια δόση των 300 mg σε περίπου 4 mmol/l έως 5 mmol/l σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε μελέτες φάσης 1, γεγονός που υποδηλώνει χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης επαγόμενης από τη θεραπεία υπογλυκαιμίας. Οι μειώσεις του RT_G οδήγησαν σε αυξημένη UGE σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία είτε με 100 mg είτε με 300 mg άπαξ ημερησίως καναγλιφλοζίνης στο εύρος από 77 g/ημέρα έως 119 g/ημέρα σε όλες τις μελέτες φάσης 1. Η UGE που παρατηρήθηκε μεταφράζεται σε απώλεια 308 kcal/ημέρα έως 476 kcal/ημέρα. Οι μειώσεις του RT_G και οι αυξήσεις της UGE διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου χορήγησης δόσεων 26 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Παρατηρήθηκαν μέτριες αυξήσεις (γενικά < 400 ml έως 500 ml) του ημερήσιου όγκου ούρων, οι οποίες μειώθηκαν σε διάστημα αρκετών ημερών χορήγησης της δόσης. Η απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα αυξήθηκε παροδικά με την καναγλιφλοζίνη (αυξήθηκε κατά 19% σε σύγκριση με τη τιμή αναφοράς την ημέρα 1 και στη συνέχεια μειώθηκε σε 6% την ημέρα 2 και 1%

την ημέρα 13). Αυτό συνοδεύτηκε από διατηρούμενη μείωση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό περίπου κατά 20%.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας με το Vokanamet. Ωστόσο, η βιοϊσοδυναμία του Vokanamet με την καναγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη συγχορηγούμενων ως ξεχωριστά δισκία καταδείχθηκε σε υγιή άτομα.

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Συνολικά 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε εννέα διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες της κλινικής αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας που διεξήχθησαν για την αξιολόγηση των επιδράσεων της καναγλιφλοζίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων 5.151 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με καναγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Η φυλετική κατανομή των ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη ήταν 72% Λευκοί, 16% Ασιάτες, 4% Μαύροι και 8% άλλες ομάδες. Το 16% των ασθενών ήταν Ισπανόφωνοι. Το 58% περίπου των ασθενών ήταν άνδρες. Η συνολική μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 59,6 έτη (εύρος 21 έτη έως 96 έτη), εκ των οποίων 3.082 ασθενείς ήταν ≥ 65 ετών και 510 ασθενείς ήταν ≥ 75 ετών. Το 58% των ασθενών είχαν δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ≥ 30 kg/m².

Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

Η καναγλιφλοζίνη μελετήθηκε ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη, διπλή θεραπεία με μία σουλφονουλουρία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη, καθώς και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη και ως μονοθεραπεία (πίνακας 3). Σε γενικές γραμμές, η καναγλιφλοζίνη παρήγαγε κλινικά και στατιστικά σημαντικά ($p < 0,001$) αποτελέσματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ως προς το γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}), του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν HbA_{1c} $< 7\%$, της μεταβολής από την τιμή αναφοράς της γλυκόζης πλάσματος σε κατάσταση νηστείας (FPG), και της μεταγευματικής γλυκόζης στις 2 ώρες (PPG). Επίσης, παρατηρήθηκαν μειώσεις του σωματικού βάρους και της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες^a

Διπλή θεραπεία με μετφορμίνη (26 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη		Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA _{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,94	7,95	7,96
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,79	-0,94	-0,17
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,62 ^β (-0,76, -0,48)	-0,77 ^β (-0,91, -0,64)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA _{1c} < 7%	45,5 ^β	57,8 ^β	29,8
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	88,7	85,4	86,7
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-3,7	-4,2	-1,2
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,5 ^β (-3,1, -1,9)	-2,9 ^β (-3,5, -2,3)	N/A ^γ

Τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονυλουρία (26 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη και σουλφονυλουρία		Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη και σουλφονυλουρία (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA _{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,13	8,13	8,12
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,85	-1,06	-0,13
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,71 ^β (-0,90, -0,52)	-0,92 ^β (-1,11, -0,73)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA _{1c} < 7%	43,2 ^β	56,6 ^β	18,0
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	93,5	93,5	90,8
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,1	-2,6	-0,7
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-1,4 ^β (-2,1, -0,7)	-2,0 ^β (-2,7, -1,3)	N/A ^γ
Επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ^δ (18 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + ινσουλίνη		Εικονικό φάρμακο + ινσουλίνη (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA _{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,33	8,27	8,20
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,63	-0,72	0,01
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,65 ^β (-0,73, -0,56)	-0,73 ^β (-0,82, -0,65)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA _{1c} < 7%	19,8 ^β	24,7 ^β	7,7
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	96,9	96,7	97,7
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,8	-2,3	0,1
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (97.5% CI)	-1,9 ^β (-2.2, -1.5)	-2,4 ^β (-2.8, -2.0)	N/A ^γ

^α Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης.

^β p < 0,001 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

^γ Δεν εφαρμόζεται.

^δ Η καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη (με ή χωρίς άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη).

Επιπλέον των μελετών που παρουσιάστηκαν παραπάνω, η αντιγλυκαιμική αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε σε μία υπομελέτη διπλής θεραπείας διάρκειας 18 εβδομάδων με μία σουλφονυλουρία και μία τριπλή θεραπεία διάρκειας 26 εβδομάδων με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη ήταν γενικά συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες.

Μία ειδική μελέτη κατέδειξε ότι η συγχορήγηση της καναγλιφλοζίνης 50 mg και 150 mg δις ημερησίως ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη επέφερε κλινικά και στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στο γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης της HbA_{1c}, του ποσοστού ασθενών που επιτυγχάνουν HbA_{1c} < 7%, μεταβολή από την τιμή αναφοράς FPG και σε μειώσεις του σωματικού βάρους, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της καναγλιφλοζίνης με δόση δύο φορές ημερησίως^α

	Καναγλιφλοζίνη		Εικονικό φάρμακο (N=93)
	50 mg δύο φορές ημερησίως (N=93)	150 mg δύο φορές ημερησίως (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,63	7,53	7,66
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,45	-0,61	-0,01
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,44 ^B (-0,637, -0,251)	-0,60 ^B (-0,792, -0,407)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	47,8 ^δ	57,1 ^B	31,5
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	90,59	90,44	90,37
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,8	-3,2	-0,6
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,2 ^B (-3,1, -1,3)	-2,6 ^B (-3,5, -1,7)	N/A ^γ

^α Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη.

^β p<0,001 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

^γ Δεν εφαρμόζεται.

^δ p=0,013 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες

Η καναγλιφλοζίνη συγκρίθηκε με τη γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη και συγκρίθηκε με τη σιταγλιπτίνη ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία (πίνακας 5). Η άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη οδήγησε σε παρόμοιες μειώσεις της HbA_{1c} από την τιμή αναφοράς και η δόση των 300 mg οδήγησε σε ανώτερες (p < 0,05) μειώσεις της HbA_{1c} σε σχέση με τη γλιμεπιρίδη, επιδεικνύοντας έτσι μη κατωτερότητα.

Ένα χαμηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg (5,6%) και άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg (4,9%) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο/συμβάν υπογλυκαιμίας στο διάστημα των 52 εβδομάδων θεραπείας σε σχέση με την ομάδα που αντιμετωπίστηκε με γλιμεπιρίδη (34,2%). Σε μια μελέτη σύγκρισης της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg με τη σιταγλιπτίνη 100 mg σε τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία, η καναγλιφλοζίνη επέδειξε μη κατώτερη (p < 0,05) και ανώτερη (p < 0,05) μείωση της HbA_{1c} σε σχέση με τη σιταγλιπτίνη. Η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων/συμβάντων υπογλυκαιμίας με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και τη σιταγλιπτίνη 100 mg ήταν 40,7% και 43,2%, αντίστοιχα. Επίσης παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις του σωματικού βάρους και μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση και με τη γλιμεπιρίδη και με τη σιταγλιπτίνη.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες^α

Σύγκριση με γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη (52 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη		Γλιμεπιρίδη (τιτλοποιημένη) + μετφορμίνη (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,78	7,79	7,83
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,82	-0,93	-0,81

Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,01 ^β (-0,11, 0,09)	-0,12 ^β (-0,22, -0,02)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	86,8	86,6	86,6
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-4,2	-4,7	1,0
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-5,2 ^β (-5,7, -4,7)	-5,7 ^β (-6,2, -5,1)	N/A ^γ
Σύγκριση με σιταγλιπτίνη ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (52 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη 300 mg + μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (N=377)	Σιταγλιπτίνη 100 mg + μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (N=378)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,12	8,13	
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,03	-0,66	
Διαφορά από τη σιταγλιπτίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,37 ^β (-0,50, -0,25)	N/A ^γ	
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3	
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	87,6	89,6	
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,5	0,3	
Διαφορά από τη σιταγλιπτίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,8 ^δ (-3,3, -2,2)	N/A ^γ	

^α Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης.

^β p < 0,05.

^γ Δεν εφαρμόζεται.

^δ p < 0,001.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε δύο μελέτες που διεξήχθησαν σε ειδικούς πληθυσμούς (ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου) η καναγλιφλοζίνη προστέθηκε στις τρέχουσες θεραπείες σταθερών δόσεων των ασθενών για την αντιμετώπιση του διαβήτη (δίαιτα, μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Συνολικά 714 ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών έως ≤ 80 ετών (227 ασθενείς ηλικίας 65 έως < 75 και 46 ασθενείς ηλικίας 75 ετών έως ≤ 80 ετών) με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό την τρέχουσα αντιδιαβητική θεραπεία (φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης και/ή δίαιτα και άσκηση) συμμετείχαν σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές (p < 0,001) μεταβολές της HbA_{1c} από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο -0,57% και -0,70% για τα άπαξ ημερησίως χορηγούμενα 100 mg και άπαξ ημερησίως χορηγούμενα 300 mg, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η χορήγηση καναγλιφλοζίνης ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ένα ή δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης οδήγησε σε μέσες μεταβολές της FPG από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο από -1,2 mmol/l έως -1,9 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και από -1,9 mmol/l έως -2,4 mmol/l για την άπαξ ημερησίως

χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα. Αυτές οι μειώσεις διατηρήθηκαν καθ' όλη την περίοδο θεραπείας και σχεδόν μεγιστοποιήθηκαν μετά την πρώτη ημέρα της θεραπείας.

Μεταγευματική γλυκόζη

Με τη χρήση δοκιμασίας πρόκλησης μεικτού γεύματος, η καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ένα ή δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης μείωσε τη μεταγευματική γλυκόζη από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά -1,5 mmol/l έως -2,7 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και κατά -2,1 mmol/l έως -3,5 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 300 mg, αντίστοιχα, λόγω των μειώσεων των συγκεντρώσεων της προγευματικής γλυκόζης και της μειωμένης μεταγευματικής διακύμανσης της γλυκόζης.

Σωματικό βάρος

Η άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία σε διπλή ή τριπλή θεραπεία σε μετφορμίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό του σωματικού βάρους στις 26 εβδομάδες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Σε δύο ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες σύγκρισης της καναγλιφλοζίνης με τη γλιμεπιρίδη και τη σιταγλιπτίνη, διάρκειας 52 εβδομάδων, οι διατηρούμενες και στατιστικά σημαντικές μέσες μειώσεις στο ποσοστό του σωματικού βάρους για την καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη ήταν -4,2% και -4,7% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το συνδυασμό γλιμεπιρίδης και μετφορμίνης (1,0%) και -2,5% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σουλφονουρία σε σύγκριση με τη σιταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σουλφονουρία (0,3%).

Μία υποομάδα ασθενών (N=208) από την ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη διπλής θεραπείας με μετφορμίνη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διπλής ενέργειας απορροφησιμετρία ακτίνων X (DXA) και αξονική τομογραφία κοιλίας (CT) για την αξιολόγηση της σύστασης σώματος, έδειξε ότι περίπου τα δύο τρίτα της απώλειας σωματικού βάρους με την καναγλιφλοζίνη οφείλονταν σε απώλεια λιπώδους ιστού, με παρόμοια απώλεια στις ποσότητες σπλαχνικού και κοιλιακού υποδόριου λίπους. Διακόσιοι έντεκα (211) ασθενείς από την κλινική μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς συμμετείχαν σε μία υπομελέτη σύστασης σώματος χρησιμοποιώντας ανάλυση της σύστασης σώματος με DXA. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι περίπου τα δύο τρίτα της απώλειας σωματικού βάρους που σχετίζεται με την καναγλιφλοζίνη οφείλονταν σε απώλεια λιπώδους ιστού σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές της οστικής πυκνότητας στις σπογγώδεις και φλοιώδεις περιοχές.

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Διεξήχθη μία προκαθορισμένη ενδιάμεση μετα-ανάλυση των αξιολογημένων μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων στις κλινικές μελέτες φάσης 2 και 3 σε 9.632 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 4.327 ασθενών (44,9%) με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενών υπό υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι συμμετέχουν σε μία υπό εξέλιξη καρδιαγγειακή μελέτη. Ο λόγος κινδύνου για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο (ο χρόνος έως την εκδήλωση συμβάντος θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και ασταθούς στηθάγχης για την οποία απαιτείται νοσηλεία) για την καναγλιφλοζίνη (και οι δύο δόσεις συγκεντρωτικά) έναντι των συγκριτικών δραστικών παραγόντων και του εικονικού φαρμάκου συνδυαστικά ήταν 0,91 (95% CI: 0,68, 1,22), Ως εκ τούτου, δεν υπήρξε ένδειξη αύξησης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων με την καναγλιφλοζίνη σε σχέση με τα φάρμακα σύγκρισης. Οι αναλογίες κινδύνου για τις άπαξ ημερησίως χορηγούμενες δόσεις καναγλιφλοζίνης των 100 mg και 300 mg ήταν παρόμοιες.

Αρτηριακή πίεση

Σε ανάλυση τεσσάρων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών (N=2.313) διάρκειας 26 εβδομάδων, η θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg οδήγησε σε μέσες μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης -3,9 mmHg και -5,3 mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,1 mmHg) και σε μία μικρότερη επίδραση στη διαστολική αρτηριακή πίεση με μέσες μεταβολές για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη

καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg της τάξεως των -2,1 mmHg και -2,5 mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,3 mmHg). Δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη μεταβολή του καρδιακού ρυθμού.

Ασθενείς με τιμή αναφοράς HbA_{1c} > 10% έως ≤ 12%

Μία υπομελέτη ασθενών με τιμή αναφοράς HbA_{1c} > 10% έως ≤ 12% με την καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία οδήγησε σε μειώσεις της HbA_{1c} από την τιμή αναφοράς (μη προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο) κατά -2,13% και -2,56% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα.

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Η προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη (UKPDS) τεκμηρίωσε το μακροχρόνιο όφελος της εντατικής ρύθμισης της γλυκόζης αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για υπέρβαρους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη μετά από αποτυχία της δίαιτας μεμονωμένα έδειξε:

- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το διαβήτη επιπλοκή στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη) *έναντι* της δίαιτας μεμονωμένα (43,3 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p=0,0023$, και *έναντι* του συνδυασμού των ομάδων υπό μονοθεραπεία με σουλφονουλουρία και ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p=0,0034$
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το διαβήτη θνησιμότητα: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μεμονωμένα 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, $p=0,017$
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου της συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη *έναντι* της δίαιτας μεμονωμένα 20,6 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, ($p=0,011$), και *έναντι* του συνδυασμού των ομάδων υπό μονοθεραπεία με σουλφονουλουρία και ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p=0,021$)
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μεμονωμένα 18 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, $p=0,01$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Vokanamet σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

VOKANAMET

Μελέτες βιοϊσοδυναμίας σε υγιή άτομα κατέδειξαν ότι τα δισκία συνδυασμού Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg, και 150 mg/1.000 mg είναι βιοϊσοδύναμα με τη συγχορήγηση των αντίστοιχων δόσεων καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως μεμονωμένα δισκία.

Η χορήγηση του Vokanamet 150 mg/1.000 mg με τροφή δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής έκθεσης στην καναγλιφλοζίνη. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην AUC της μετφορμίνης, ωστόσο, η μέση μέγιστη συγκέντρωση της μετφορμίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 16% όταν χορηγήθηκε με τροφή. Καθυστέρηση του χρόνου έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατηρήθηκε και για τα δύο συστατικά (2 ώρες για την καναγλιφλοζίνη και 1 ώρα για τη μετφορμίνη) σε συνθήκες σίτισης. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Καθώς η μετφορμίνη συνιστάται να χορηγείται μαζί με ένα γεύμα για τη μείωση της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό, συνιστάται το Vokanamet να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα για τη μείωση της γαστρεντερικής δυσανεξίας που σχετίζεται με τη μετφορμίνη.

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης είναι ουσιαστικά παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 100 mg και 300 mg σε υγιή άτομα, η καναγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (διάμεση τιμή T_{max}) να παρατηρούνται σε 1 με 2 ώρες μετά τη δόση. Η C_{max} και η AUC της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά τρόπο ανάλογο της δόσης από τα 50 mg έως τα 300 mg. Η φαινομενική τελική ημίσεια ζωής ($t_{1/2}$) (εκφράζεται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση) ήταν $10,6 \pm 2,13$ ώρες και $13,1 \pm 3,28$ ώρες για τις δόσεις των 100 mg και των 300 mg, αντίστοιχα. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από 4 έως 5 ημέρες με άπαξ ημερησίως χορήγηση καναγλιφλοζίνης 100 mg έως 300 mg. Η καναγλιφλοζίνη δεν παρουσιάζει χρονο-εξαρτώμενη φαρμακοκινητική και συσσωρεύτηκε στο πλάσμα σε ποσοστό έως και 36% μετά από πολλαπλές δόσεις των 100 mg και 300 mg.

Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καναγλιφλοζίνης είναι περίπου 65%. Η συγχορήγηση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά με καναγλιφλοζίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης και, ως εκ τούτου, η καναγλιφλοζίνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) της καναγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε υγιή άτομα ήταν 119 λίτρα, γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η καναγλιφλοζίνη συνδέεται σε εκτεταμένο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (99%) και ιδιαίτερα στη λευκωματίνη. Η σύνδεση με πρωτεΐνες είναι ανεξάρτητη από τις συγκεντρώσεις της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα. Η σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Βιομετασχηματισμός

Η Ο-γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός αποβολής της καναγλιφλοζίνης, η οποία υφίσταται γλυκουρονιδίωση κυρίως από το UGT1A9 και το UGT2B4 σε δύο ανενεργούς μεταβολίτες Ο-γλυκουρονιδίου. Ο μεσολαβούμενος από το CYP3A4 (οξειδωτικός) μεταβολισμός της καναγλιφλοζίνης είναι ελάχιστος (περίπου 7%) στους ανθρώπους.

Σε μελέτες *in vitro*, η καναγλιφλοζίνη δεν ανέστειλε τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ή CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ούτε επήγαγε τα CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από τις θεραπευτικές. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στο CYP3A4 *in vivo* (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από στόματος [^{14}C] χορήγηση δόσης καναγλιφλοζίνης σε υγιή άτομα, το 41,5%, το 7,0%, και το 3,2% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα ως καναγλιφλοζίνη, ως υδροξυλιωμένος μεταβολίτης και ως μεταβολίτης Ο-γλυκουρονιδίου, αντίστοιχα. Η εντεροηπατική κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης ήταν αμελητέα.

Περίπου το 33% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα, κυρίως ως μεταβολίτες Ο-γλυκουρονιδίου (30,5%). Ποσοστό μικρότερο από 1% της δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητη καναγλιφλοζίνη στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση της καναγλιφλοζίνης για τις δόσεις των 100 mg και 300 mg κυμάνθηκε από 1,30 ml/min έως 1,55 ml/min.

Η καναγλιφλοζίνη είναι μία ουσία με χαμηλή κάθαρση, με μέση συστηματική κάθαρση περίπου 192 ml/min σε υγιή άτομα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη ανοικτού σχεδιασμού εφάπαξ δόσης αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης 200 mg σε άτομα με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (ταξινομήθηκε με χρήση της CrCl βάσει της εξίσωσης Cockcroft-Gault) σε σχέση με υγιή άτομα. Η μελέτη συμπεριέλαβε 8 άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CrCl \geq 80$ ml/min), 8 άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl$ 50ml/min έως < 80 ml/min), 8 άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl$ 30 ml/min έως < 50 ml/min), και 8 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl < 30$ ml/min) καθώς και 8 άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση.

Η C_{max} της καναγλιφλοζίνης παρουσίασε μέτρια αύξηση κατά 13%, 29%, και 29% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, αντίστοιχα, αλλά όχι στα άτομα που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, η AUC της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξήθηκε περίπου κατά 17%, 63%, και 50% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, αλλά ήταν παρόμοια για τους ασθενείς με ESRD και τα υγιή άτομα.

Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω αιμοδιύλισης ήταν αμελητέα.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων της C_{max} και της AUC_{∞} της καναγλιφλοζίνης ήταν 107% και 110%, αντίστοιχα, σε ασθενείς κατηγορίας A κατά Child-Pugh (ήπια ηπατική δυσλειτουργία) και 96% και 111%, αντίστοιχα, σε ασθενείς κατηγορίας B κατά Child-Pugh (μέτρια) ηπατική δυσλειτουργία έπειτα από χορήγηση εφάπαξ δόσης καναγλιφλοζίνης 300 mg.

Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες χαρακτηρισμού της φαρμακοκινητικής της καναγλιφλοζίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Λοιποί ειδικοί πληθυσμοί

Φαρμακογενετική

Και το UGT1A9 και το UGT2B4 υπόκεινται σε γενετικό πολυμορφισμό. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών δεδομένων, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AUC της καναγλιφλοζίνης κατά 26% σε φορείς του UGT1A9*1/*3 και κατά 18% σε φορείς του UGT2B4*2/*2. Αυτές οι αυξήσεις στην έκθεση της καναγλιφλοζίνης δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές. Η επίδραση της ομοζυγωτίας (UGT1A9*3/*3, συχνότητα $< 0,1\%$) είναι πιθανώς πιο αισθητή, αλλά δεν έχει διερευνηθεί.

Το φύλο, η φυλή/εθνικότητα, ή ο δείκτης μάζας σώματος δεν παρουσίασαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού.

METFORMINΗ

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης, η C_{max} επιτυγχάνεται περίπου σε 2,5 ώρες (T_{max}). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg ή 850 mg είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά την από στόματος χορήγηση μίας δόσης, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Μετά την από στόματος χορήγηση, η απορρόφηση της μετορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετορμίνης θεωρείται ότι δεν είναι γραμμική.

Στις συνιστώμενες δόσεις και τα δοσολογικά σχήματα της μετορμίνης, οι συγκεντρώσεις πλάσματος σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 24-48 ωρών και σε γενικές γραμμές είναι μικρότερες του 1 µg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η C_{max} δεν ξεπέρασε τα 5 µg/ml, ακόμη και στις μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει και ελαφρώς επιβραδύνει την απορρόφηση της μετορμίνης. Μετά την από στόματος χορήγηση δισκίου 850 mg, παρατηρήθηκε χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 40%, μείωση της AUC κατά 25% και παράταση του χρόνου έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 35 λεπτά. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

Κατανομή

Η σύνδεση σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και παρατηρείται περίπου την ίδια χρονική στιγμή. Τα ερυθροκύτταρα πιθανώς αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Ο μέσος V_d κυμαίνεται μεταξύ 63– 276 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Η μετορμίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν έχουν εντοπιστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση της μετορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υδροχλωρική μετορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Μετά την από στόματος χορήγηση, η φαινομενική τελική ημίσεια ζωής αποβολής είναι περίπου 6,5 ώρες.

Όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με εκείνη της κρεατινίνης και, ως εκ τούτου, η ημίσεια ζωής αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετορμίνης στο πλάσμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτη εφάπαξ δόσης: Μετά από εφάπαξ δόσεις υδροχλωρικής μετορμίνης 500 mg, οι παιδιατρικοί ασθενείς έδειξαν παρόμοιο προφίλ φαρμακοκινητικής με εκείνο που παρατηρείται σε υγιείς ενήλικες.

Μελέτη πολλαπλών δόσεων: Τα δεδομένα περιορίζονται σε μία μελέτη. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 500 mg δις ημερησίως για διάστημα 7 ημερών σε παιδιατρικούς ασθενείς, η μέγιστη C_{max} και η AUC_{0-1} παρουσίασαν μείωση περίπου κατά 33% και 40%, αντίστοιχα σε σύγκριση με διαβητικούς ενήλικες που έλαβαν επαναλαμβανόμενες δόσεις των 500 mg δις ημερησίως για 14 ημέρες. Καθώς η δόση τιτλοποιείται εξατομικευμένα με βάση το γλυκαιμικό έλεγχο, τα ευρήματα αυτά είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καναγλιφλοζίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Η καναγλιφλοζίνη δεν κατέδειξε επιδράσεις στη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη στους αρουραίους σε εκθέσεις έως και 19 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη έκθεση με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (maximum recommended human dose, MRHD).

Σε μία μελέτη για την ανάπτυξη του εμβρύου-κνήματος σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις στην οστεοποίηση των οστών του μεταταρσίου σε συστηματικές εκθέσεις 73 φορές και 19 φορές υψηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις στις δόσεις των 100 mg και 300 mg. Δεν είναι γνωστό εάν οι καθυστερήσεις στην οστεοποίηση μπορούν να αποδοθούν στις επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης στην ομοιόσταση του ασβεστίου που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους.

Σε μία μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, η καναγλιφλοζίνη που χορηγήθηκε σε θηλυκούς αρουραίους από την ημέρα 6 της κύησης έως την ημέρα 20 της γαλουχίας, οδήγησε σε μειωμένα σωματικά βάρη σε αρσενικούς και θηλυκούς απογόνους σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις $> 30 \text{ mg/kg/ημέρα}$ (εκθέσεις $\geq 5,9$ φορές την έκθεση στην καναγλιφλοζίνη για τον άνθρωπο στη MRHD). Η μητρική τοξικότητα περιορίστηκε σε μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους.

Σε μία μελέτη σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε καναγλιφλοζίνη από την ημέρα 1 έως την ημέρα 90 μεταγεννητικά, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη ευαισθησία σε σχέση με τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους. Ωστόσο, παρατηρήθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου με επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες επιδράσεις (No Observed Effect Level, NOEL) σε εκθέσεις 2,4 φορές και 0,6 φορές μεγαλύτερες από τις κλινικές εκθέσεις στις δόσεις των 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, και δεν αναστράφηκε πλήρως εντός της περιόδου αποκατάστασης διάρκειας περίπου 1 μήνα. Τα επίμονα νεφρικά ευρήματα σε νεαρούς αρουραίους μπορούν κατά πάσα πιθανότητα να αποδοθούν στη μειωμένη ικανότητα των αναπτυσσόμενων νεφρών των αρουραίων να διαχειριστούν τους αυξημένους από την καναγλιφλοζίνη όγκους ούρων, καθώς η λειτουργική ωρίμανση των νεφρών των αρουραίων συνεχίζεται μέχρι την ηλικία των 6 εβδομάδων.

Η καναγλιφλοζίνη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών σε δόσεις των 10, 30, και 100 mg/kg. Η υψηλότερη δόση των 100 mg/kg παρείχε έως και 14 φορές την κλινική δόση των 300 mg με βάση την έκθεση AUC. Η καναγλιφλοζίνη αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε κύτταρα Leydig των όρχεων σε αρσενικούς αρουραίους σε όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν (10, 30, και 100 mg/kg). Η χαμηλότερη δόση των 10 mg/kg είναι περίπου 1,5 φορές η κλινική δόση των 300 mg με βάση την έκθεση AUC. Οι υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης (100 mg/kg) σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους αύξησαν τη συχνότητα εμφάνισης φαιοχρωμοκυττωμάτων και όγκων του νεφρικού σωληναρίου. Με βάση την έκθεση AUC, το NOEL των 30 mg/kg/ημέρα για τα φαιοχρωμοκυττώματα και τους όγκους των νεφρικών σωληναρίων είναι περίπου 4,5 φορές μεγαλύτερο από την έκθεση στην καθημερινή κλινική δόση των 300 mg. Με βάση προκλινικές και κλινικές μηχανιστικές μελέτες, οι όγκοι σε κύτταρα Leydig, οι όγκοι των νεφρικών σωληναρίων και τα φαιοχρωμοκυττώματα θεωρούνται ότι είναι ειδικοί για τον αρουραίο. Οι επαγόμενοι από την καναγλιφλοζίνη όγκοι των νεφρικών σωληναρίων και τα φαιοχρωμοκυττώματα σε αρουραίους φαίνεται ότι προκαλούνται από δυσασπορρόφηση υδατανθράκων ως συνέπεια της ανασταλτικής δράσης της καναγλιφλοζίνης στον εντερικό SGLT1 στο έντερο των αρουραίων. Μηχανιστικές κλινικές μελέτες δεν κατέδειξαν δυσασπορρόφηση υδατανθράκων στον άνθρωπο σε δόσεις καναγλιφλοζίνης έως και 2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση. Οι όγκοι σε κύτταρα Leydig σχετίζονται με αύξηση της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LH), που αποτελεί γνωστό μηχανισμό σχηματισμού όγκων στα κύτταρα Leydig στους αρουραίους. Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, η μη διεγερμένη LH δεν αυξήθηκε σε άνδρες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

Μετορμίνη

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας.

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου: δεν αναμένεται περιβαλλοντική επίδραση από την κλινική χρήση των δύο δραστικών ουσιών του Vokanamet, της καναγλιφλοζίνης και της μετορμίνης.

Καναγλιφλοζίνη/Μετορμίνη

Σε μία μελέτη της ανάπτυξης του εμβρύου-κυήματος σε αρουραίους, η μετοφορμίνη μεμονωμένα (300 mg/kg/ημέρα) προκάλεσε απουσία οστεοποίησης /ατελή οστεοποίηση, ενώ η καναγλιφλοζίνη μεμονωμένα (60 mg/kg/ημέρα) δεν είχε καμία επίδραση. Όταν χορηγήθηκε συνδυασμός καναγλιφλοζίνης/μετοφορμίνης σε δόση 60/300 mg/kg/ημέρα (επίπεδα έκθεσης 11 και 13 φορές υψηλότερα της κλινικής έκθεσης για την καναγλιφλοζίνη και τη μετοφορμίνη, αντίστοιχα, σε δόσεις 300/2.000 mg), οι επιδράσεις ήταν πιο έντονες σε σύγκριση με τη μετοφορμίνη μεμονωμένα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

50 mg/1.000 mg:
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)
Πολυβινυλαλκοόλη
Τάλκης
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη HDPE με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά, αεροστεγές κάλυμμα και αφυγραντικό.
Οι φιάλες περιέχουν 20 ή 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασίες των:

1 x 20 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων
1 x 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων
180 (3 x 60) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Απριλίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Το δισκίο είναι ανοικτό κίτρινο, σε σχήμα καψακίου, μήκους 21 mm, άμεσης αποδέσμευσης, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, με χαραγμένη την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «418» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vokanamet ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως επικουρική θεραπεία σε δίαιτα και άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:

- σε ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με τις μέγιστες ανεκτές δόσεις μετφορμίνης μεμονωμένα
- σε ασθενείς που λαμβάνουν τις μέγιστες ανεκτές δόσεις μετφορμίνης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν αυτά δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις διάφορες επιπρόσθετες θεραπείες)
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία με το συνδυασμό καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως ξεχωριστά δισκία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση της θεραπείας μείωσης της γλυκόζης με Vokanamet θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το τρέχον θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς, την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη ημερησίως από στόματος χορηγούμενη δόση των 100 mg ή 300 mg καναγλιφλοζίνης και χωρίς να υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη ημερησίως από στόματος χορηγούμενη δόση μετφορμίνης.

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη, η συνιστώμενη δόση έναρξης του Vokanamet θα πρέπει να παρέχει καναγλιφλοζίνη σε δόση 50 mg δις ημερησίως μαζί με τη δόση

μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση. Για τους ασθενείς που ανέχονται δόση Vokanamet που περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε Vokanamet που να περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης χορηγούμενη δις ημερησίως (βλέπε παρακάτω και παράγραφο 4.4).

Για ασθενείς που μεταβαίνουν από ξεχωριστά δισκία καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης

Για ασθενείς που μεταβαίνουν από ξεχωριστά δισκία καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης, το Vokanamet θα πρέπει να ξεκινά με την ίδια συνολική ημερήσια δόση καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση μετφορμίνης.

Θα πρέπει να εξετάζεται η τιτλοποίηση της δόσης με καναγλιφλοζίνη (που προστίθεται στη βέλτιστη δόση της μετφορμίνης) προτού ο ασθενής μεταβεί σε Vokanamet.

Στους ασθενείς που ανέχονται το Vokanamet που περιέχει καναγλιφλοζίνη 50 mg και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, μπορεί να εξεταστεί η αύξηση της δόσης σε Vokanamet που να περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης.

Όταν αυξάνεται η δόση του Vokanamet που περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης σε 150 mg καναγλιφλοζίνης πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή σε άλλους ασθενείς για τους οποίους η αρχική διούρηση που επάγεται από την καναγλιφλοζίνη ενέχει κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με ένδειξη μείωσης του όγκου, συνιστάται διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν από την έναρξη του Vokanamet (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν το Vokanamet χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή σε κάποιο εκκριταγωγό της ινσουλίνης (π.χ., σουλφονυλουρία), μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Επειδή η μετφορμίνη αποβάλλεται εν μέρει από τους νεφρούς και οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, το Vokanamet θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή καθώς αυξάνεται η ηλικία. Είναι απαραίτητη η τακτική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας προκειμένου να βοηθήσει στην πρόληψη σχετιζόμενης με τη μετφορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ο κίνδυνος μείωσης του όγκου που σχετίζεται με την καναγλιφλοζίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² έως < 90 ml/min/1,73 m² ή καθαρή κρεατινίνη (CrCl) 60 ml/min έως < 90 ml/min, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 60 ml/min/1,73m² ή CrCl < 60 ml/min) λόγω της δραστικής ουσίας μετφορμίνη (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Vokanamet δεν συνιστάται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία λόγω της δραστικής ουσίας μετφορμίνη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με Vokanamet σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vokanamet σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση

Το Vokanamet πρέπει να λαμβάνεται από στόματος δις ημερησίως, μαζί με τα γεύματα για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό που σχετίζονται με τη μετφορμίνη. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Αν παραληφθεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής εκτός εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση. Στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς πρέπει να παραλείψουν τη δόση που ξεχάσανε και να λάβουν το φάρμακο την επόμενη τακτική προγραμματισμένη ώρα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1)
- Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προ-κώμα,
- Μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ή $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4),
- Οξείες παθήσεις που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, όπως: αφυδάτωση, σοβαρή λοίμωξη, καταπληξία (βλέπε παράγραφο 4.4),
- Οξεία ή χρόνια νόσος που μπορεί να προκαλέσει υποξία των ιστών, όπως: καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καταπληξία,
- Ηπατική δυσλειτουργία, οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμός (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Vokanamet δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μία σπάνια, αλλά σοβαρή (υψηλή θνησιμότητα εάν δεν υπάρξει έγκαιρη θεραπεία) μεταβολική επιπλοκή που μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας συσσώρευσης της μετφορμίνης. Τα αναφερόμενα περιστατικά γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη έχουν συμβεί κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς που είχαν σημαντική νεφρική ανεπάρκεια. Η επίπτωση της γαλακτικής οξέωσης μπορεί και θα πρέπει να μειώνεται μέσω εκτίμησης και άλλων σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου, όπως ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία, υπερβολική κατανάλωση οινόπνευματος, ηπατική δυσλειτουργία και οποιαδήποτε πάθηση που συσχετίζεται με υποξία.

Διάγνωση

Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης πρέπει να εξετάζεται στην περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών σημείων όπως μυϊκές κράμπες με πεπτικές διαταραχές όπως κοιλιακό άλγος και σοβαρή εξασθένιση.

Αυτό μπορεί να συνοδεύεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, υποθερμία και κώμα. Στα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνονται μειωμένο pH αίματος, επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα άνω των 5 mmol/l , αυξημένο έλλειμμα ανιόντων και αυξημένη αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού οξέος. Εάν υπάρχει υποψία μεταβολικής οξέωσης, η θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να εισάγεται άμεσα στο νοσοκομείο (βλέπε παράγραφο 4.9). Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς για τον κίνδυνο και τα συμπτώματα γαλακτικής οξέωσης.

Νεφρική λειτουργία

Καθώς η μετφορμίνη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και η συσσώρευση της μετφορμίνης μπορεί να επισπεύσει τη γαλακτική οξέωση, ο eGFR ή η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να προσδιορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας και εν συνεχεία σε τακτική βάση:

- τουλάχιστον ετησίως σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- τουλάχιστον δύο με τέσσερις φορές το έτος σε ασθενείς με eGFR (κάθαρση κρεατινίνης) στο κατώτατο φυσιολογικό όριο και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει ενδεχόμενο διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας. Για παράδειγμα, κατά την έναρξη θεραπείας με αντιυπερτασικά ή διουρητικά ή με ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ).

Χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές εξετάσεις μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση μετφορμίνης η οποία είναι πιθανό να αυξήσει τον κίνδυνο για γαλακτική οξέωση. Το Vokanamet πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη χρονική στιγμή της εξέτασης και να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες κατόπιν αυτής και μόνο αφού επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και διαπιστωθεί ότι είναι φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χειρουργική επέμβαση

Καθώς το Vokanamet περιέχει μετφορμίνη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με γενική, νωτιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή την επανέναρξη της τροφής από στόματος και μόνο εφόσον έχει τεκμηριωθεί φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Χρήση σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με μείωση όγκου

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η καναγλιφλοζίνη με την αύξηση της απέκκρισης της γλυκόζης στα ούρα (UGE), επάγει ωσμωτική διούρηση, η οποία μπορεί να επιφέρει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της καναγλιφλοζίνης, αυξήσεις στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση ή υπόταση) παρατηρήθηκαν πιο συχνά με ημερήσια δόση 300 mg καναγλιφλοζίνης και εμφανίστηκαν πιο συχνά κατά τους πρώτους τρεις μήνες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς στους οποίους η μείωση της αρτηριακής πίεσης που επάγει η καναγλιφλοζίνη μπορεί να ενέχει κίνδυνο, όπως σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία και έχουν ιστορικό υπότασης, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Λόγω της μείωσης του όγκου, παρατηρήθηκαν γενικά μικρές μέσες μειώσεις του eGFR εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη. Σε ασθενείς που ήταν επιρρεπείς σε μεγαλύτερες μειώσεις του ενδαγγειακού όγκου, όπως περιγράφεται ανωτέρω, υπήρχαν περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις του eGFR ($> 30\%$), ο οποίος στη συνέχεια βελτιώθηκε και σπανίως χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν τα συμπτώματα μείωσης του όγκου. Η καναγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης (βλέπε παράγραφο 4.5) ή σε ασθενείς που εμφανίζουν μείωση του όγκου, π.χ., λόγω οξείας νόσου (όπως γαστρεντερική νόσος).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Vokanamet, στην περίπτωση συνοδών παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση του όγκου (όπως μία γαστρεντερική νόσος), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης του όγκου (π.χ., κλινική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων της νεφρικής λειτουργίας) και των ηλεκτρολυτών ορού. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με Vokanamet σε ασθενείς που εμφανίζουν μείωση του όγκου υπό θεραπεία με Vokanamet έως ότου διορθωθεί η κατάσταση. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πιο συχνής παρακολούθησης της γλυκόζης.

Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (DKA), συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της καναγλιφλοζίνης. Σε μία σειρά περιπτώσεων, η εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μέτρια αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω των 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η DKA είναι πιο πιθανό να συμβεί με υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση μη ειδικών συμπτωμάτων όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για κετοξέωση αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή διάγνωση DKA, η θεραπεία με Vokanamet θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές νόσους. Και στις δύο περιπτώσεις, η θεραπεία με Vokanamet μπορεί να ξαναρχίσει μόλις η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν από την έναρξη του Vokanamet, θα πρέπει να αξιολογούνται παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν σε κετοξέωση.

Στους ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο DKA περιλαμβάνονται εκείνοι με μικρό απόθεμα λειτουργικών β-κυττάρων (π.χ., ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλό C-πεπτίδιο ή λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη των ενηλίκων (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με παθήσεις που οδηγούν σε περιορισμένη πρόσληψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης είναι μειωμένες και ασθενείς με αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη λόγω οξείας νόσου, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς SGLT2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Επανάναρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη DKA ενώ βρίσκονταν σε θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν έχει ταυτοποιηθεί και επιλυθεί κάποιος άλλος σαφής αιτιολογικός παράγοντας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν ότι η DKA απαντάται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με θεραπεία με καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8), συνεπώς συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ήδη υψηλό αιματοκρίτη.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης του όγκου, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να λάβουν θεραπεία με διουρητικά και έχουν επιβεβαρυμμένη νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών αναφέρθηκε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με θεραπεία με καναγλιφλοζίνη. Επίσης σε αυτούς τους ασθενείς αναφέρθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις του eGFR (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Σε συμφωνία με το μηχανισμό δράσης της αναστολής του συµμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) με αυξημένη UGE, σε κλινικές δοκιμές με καναγλιφλοζίνη αναφέρθηκε αιδοιοκολπική καντιντίαση σε γυναίκες και βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα σε άνδρες (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι άνδρες και οι γυναίκες με ιστορικό μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν λοίμωξη. Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα παρουσιάστηκαν κυρίως σε άνδρες ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε περιτομή. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φήμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε περιτομή. Η πλειοψηφία των μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων αντιμετωπίστηκαν με τοπική αντιμυκητιασική θεραπεία, η οποία είτε συνταγογραφήθηκε από ένα επαγγελματία υγείας είτε χορηγήθηκε από τον ίδιο τον ασθενή ενώ συνεχιζόταν η θεραπεία με Vokanamet.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς σταδίου III σύμφωνα με τα κριτήρια της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης (NYHA) είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία σε κλινικές μελέτες με καναγλιφλοζίνη σε ασθενείς σταδίου IV κατά NYHA.

Εργαστηριακές αξιολογήσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης της καναγλιφλοζίνης, η ανάλυση ούρων των ασθενών που λαμβάνουν Vokanamet θα είναι θετική για γλυκόζη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με Vokanamet, ωστόσο, τέτοιες μελέτες έχουν διεξαχθεί με τις επιμέρους δραστικές ουσίες (καναγλιφλοζίνη και μετφορμίνη). Η συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης (300 mg άπαξ ημερησίως) και μετφορμίνης (2.000 mg άπαξ ημερησίως) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης ή της μετφορμίνης.

KANAΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά

Η καναγλιφλοζίνη μπορεί να λειτουργήσει προσθετικά στην επίδραση των διουρητικών και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η καναγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης.

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονυλουρίες, μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία. Συνεπώς, ενδεχομένως να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Vokanamet (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην καναγλιφλοζίνη

Ο μεταβολισμός της καναγλιφλοζίνης γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω γλυκουρονικής σύζευξης με τη μεσολάβηση της UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης 1A9 (UGT1A9) και της 2B4 (UGT2B4). Η καναγλιφλοζίνη μεταφέρεται μέσω της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Οι επαγωγείς ενζύμων (όπως το υπερικόν το διάτρητο [*Hypericum perforatum*], η ριφαμπικίνη, τα βαρβιτουρικά, η φαινοτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η ριτοναβίρη και η εφαιβιρένζη) ενδέχεται να οδηγήσουν σε μειωμένη έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Μετά από συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων), παρατηρήθηκαν μειώσεις της συστηματικής έκθεσης (περιοχή υπό την καμπύλη, AUC) και της μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) της καναγλιφλοζίνης κατά 51% και 28%. Αυτές οι μειώσεις της έκθεσης στην καναγλιφλοζίνη μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα.

Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας συνδυασμένος επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT και των πρωτεϊνών-μεταφορέων μαζί με την καναγλιφλοζίνη, απαιτείται παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου προκειμένου να αξιολογηθεί ότι η ανταπόκριση στην καναγλιφλοζίνη είναι κατάλληλη. Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT μαζί με την καναγλιφλοζίνη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης σε Vokanamet των 150 mg δις ημερησίως εάν οι ασθενείς ανέχονται ήδη την δις ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 50 mg και χρειάζονται πρόσθετο γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η χολεστυραμίνη μπορεί ενδεχομένως να μειώσει την έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Η χορήγηση της δόσης της καναγλιφλοζίνης πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση δεσμευτικών των χολικών οξέων για την ελαχιστοποίηση της ενδεχόμενης επίδρασης στην απορρόφησή τους.

Μελέτες αλληλεπίδρασης υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης δεν μεταβάλλεται από τη μετορμίνη, την υδροχλωροθειαζίδη, τα από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), την κυκλοσπορίνη και/ή την προβενεσίδη.

Επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Διγοξίνη

Ο συνδυασμός της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg για διάστημα 7 ημερών με εφάπαξ δόση διγοξίνης 0,5 mg ακολουθούμενος από 0,25 mg ημερησίως για διάστημα 6 ημερών οδήγησε σε 20% αύξηση της AUC και 36% αύξηση της C_{max} της διγοξίνης, γεγονός που πιθανώς οφείλεται σε αναστολή της P-gr. Η καναγλιφλοζίνη έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει την P-gr *in vitro*. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη ή άλλες καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ., διγίτοξίνη) θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Δαβιγατράνη

Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης της καναγλιφλοζίνης (ασθενής αναστολέας της P-gr) στην ετεξιλική δαβιγατράνη (υπόστρωμα της P-gr) δεν έχει μελετηθεί. Καθώς οι συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης μπορεί να αυξηθούν παρουσία καναγλιφλοζίνης, απαιτείται παρακολούθηση (διερεύνηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) όταν η δαβιγατράνη συνδυάζεται με την καναγλιφλοζίνη.

Σιμβαστατίνη

Ο συνδυασμός της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg για διάστημα 6 ημερών με εφάπαξ δόση σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) 40 mg οδήγησε σε 12% αύξηση της AUC και σε 9% αύξηση της C_{max} της σιμβαστατίνης, καθώς και σε 18% αύξηση της AUC και 26% αύξηση της C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης. Οι αυξήσεις της έκθεσης της σιμβαστατίνης και του οξέος της σιμβαστατίνης δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Η αναστολή της BCRP από την καναγλιφλοζίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί στο εντερικό επίπεδο και συνεπώς μπορεί να υπάρξει αυξημένη έκθεση για φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την BCRP, π.χ. ορισμένες στατίνες όπως η ροσουβαστατίνη και ορισμένα αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η καναγλιφλοζίνη σε σταθερή κατάσταση δεν παρουσίασε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μετφορμίνης, των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) της γλιβενκλαμίδης, της παρακεταμόλης, της υδροχλωροθειαζίδης ή της βαρφαρίνης.

Αλληλεπίδραση φαρμάκου/εργαστηριακής δοκιμασίας

1,5-AG δοκιμασία

Αυξήσεις στην απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα με την καναγλιφλοζίνη μπορεί να μειώσουν ψευδώς τα επίπεδα της 1,5-ανυδρογλυκιτόλης (1,5-AG) και να κάνουν τις τιμές της 1,5-AG μη αξιόπιστες για την εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Επομένως, οι δοκιμασίες 1,5-AG δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που λαμβάνουν Vokanamet. Για περισσότερη λεπτομέρεια, είναι προτιμότερο να επικοινωνήσετε με τον συγκεκριμένο παρασκευαστή της 1,5-AG δοκιμασίας.

METFORMINΗ

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Οινόπνευμα

Υφίσταται αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης σε περίπτωση οξείας δηλητηρίασης από οινόπνευμα (κυρίως σε κατάσταση νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας) καθώς το Vokanamet περιέχει μετφορμίνη ως δραστική ουσία (βλέπε παράγραφο 4.4). Η κατανάλωση οινοπνεύματος και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οινόπνευμα θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές εξετάσεις μπορεί να επιφέρει νεφρική ανεπάρκεια, οδηγώντας σε συσσώρευση μετφορμίνης και κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Ως εκ τούτου, το Vokanamet πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη χρονική στιγμή της εξέτασης και να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες κατόπιν αυτής και μόνο αφότου επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και διαπιστωθεί ότι είναι φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα

Τα κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται μέσω των νεφρικών σωληναρίων (π.χ., σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη μετφορμίνη μέσω ανταγωνισμού για κοινά νεφρικά σωληναριακά συστήματα μεταφοράς. Μία μελέτη που διεξήχθη σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη, χορηγούμενη σε δόση 400 mg δις ημερησίως, αύξησε την AUC της μετφορμίνης κατά 50% και τη C_{max} κατά 81%. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου, η αναπροσαρμογή της δόσης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας και οι αλλαγές της διαβητικής θεραπείας κατά τη συγχορήγηση κατιονικών φαρμακευτικών προϊόντων που απεκκρίνονται μέσω των νεφρικών σωληναρίων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (που χορηγούνται μέσω συστηματικών και τοπικών οδών), οι β -2 αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται και να διενεργούνται πιο συχνοί έλεγχοι της γλυκόζης αίματος, κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα σαν αυτά. Εάν είναι αναγκαίο, η δόση των φαρμακευτικών προϊόντων μείωσης της γλυκόζης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Λόγω της δυνατότητάς τους να μειώνουν τη νεφρική λειτουργία, τα διουρητικά (κυρίως τα διουρητικά της αγκύλης) μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης που σχετίζεται με τη μετφορμίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση της καναγλιφλοζίνης μεμονωμένα ή του Vokanamet σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα με καναγλιφλοζίνη έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της μετφορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα με μετφορμίνη δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή του κυήματος, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Vokanamet δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με Vokanamet πρέπει να διακόπτεται.

Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε θηλάζοντα ζώα με συνδυασμό των δραστικών ουσιών του Vokanamet. Δεν είναι γνωστό εάν η καναγλιφλοζίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της καναγλιφλοζίνης/των μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά επαγόμενες επιδράσεις σε θηλάζοντες νεογνήτους και νεαρούς αρουραίους που εκτέθηκαν σε καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 5.3). Η μετφορμίνη απεκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογνήτα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η επίδραση του Vokanamet στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχει μελετηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης ή της μετφορμίνης στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Vokanamet δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Vokanamet χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή σε κάποιο εκκριταγωγό της ινσουλίνης, καθώς και για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου, όπως η ζάλη θέσης (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε σε 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 5.151 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Επίσης, διεξήχθη μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2 διάρκειας 18 εβδομάδων με χορήγηση δόσης δις ημερησίως (καναγλιφλοζίνη 50 mg ή 150 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη 500 mg) σε 279 ασθενείς, στην οποία 186 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη.

Η κύρια αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανοχής διεξήχθη σε μία συγκεντρωτική ανάλυση (N=2.313) τεσσάρων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων (μονοθεραπεία και επιπρόσθετη θεραπεία σε μετορμίνη, μετορμίνη και μία σουλφονουρία, και μετορμίνη και πιογλιταζόνη). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή μία σουλφονουρία, αιδοιοκολπική καντιντίαση, ουρολοίμωξη και πολουρία ή πολλακιουρία (δηλ., συχνουρία). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή σε ποσοστό $\geq 0,5\%$ του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε αυτές τις μελέτες ήταν η αιδοιοκολπική καντιντίαση (0,7% των γυναικών ασθενών) και η βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα (0,5% των ανδρών ασθενών). Επιπρόσθετες αναλύσεις της ασφάλειας (συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων δεδομένων) διεξήχθησαν σε δεδομένα από ολόκληρο το πρόγραμμα της καναγλιφλοζίνης (ελεγχόμενες με εικονικό και δραστικό παράγοντα μελέτες) για την αξιολόγηση των αναφερόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων προκειμένου να προσδιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε πίνακα 1) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Συγκεντρωτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα 1 βασίζονται στη συγκεντρωτική ανάλυση των τεσσάρων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων (n=2.313) που περιγράφονται παραπάνω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την παγκόσμια κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης συμπεριλαμβάνονται επίσης σε αυτόν τον πίνακα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω ταξινομούνται κατά συχνότητα και κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με τη χρήση της παρακάτω σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών (MedDRA) από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες^a και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
πολύ συχνές	Υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουρία
όχι συχνές	Αφυδάτωση*
σπάνιες	Διαβητική κετοξέωση**
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
όχι συχνές	Ζάλη θέσης*, Συγκοπή*
Αγγειακές διαταραχές	
όχι συχνές	Υπόταση*, Ορθοστατική υπόταση*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
συχνές	Δυσκοιλιότητα, Δίψα ^b , Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
όχι συχνές	Εξάνθημα ^γ , Κνίδωση
μη γνωστές	Αγγειοοίδημα ^δ
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
όχι συχνές	Κάταγμα οστών ^ε
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
συχνές	Πολουρία ή Πολλακιουρία ^{στ} , Ουρολοίμωξη (πυελονεφρίτιδα και ουροσήψη έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία)
όχι συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια (κυρίως στο πλαίσιο μείωσης του όγκου)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
πολύ συχνές	Αιδοιοκολπική καντιντίαση ^{**ζ}
συχνές	Βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα ^{**η}
Παρακλινικές εξετάσεις	
συχνές	Δυσλιπιδαιμία ^θ , Αυξημένος αιματοκρίτης ^{**ι}
όχι συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^{**κ} , Αυξημένη ουρία αίματος ^{**λ} , Αυξημένο κάλιο αίματος ^{**μ} , Αυξημένα φωσφορικά αίματος ^ν

* Συσχετίζεται με μείωση του όγκου, βλέπε παράγραφο 4.4.

** Βλέπε παράγραφο 4.4.

^α Τα προφίλ των δεδομένων για την ασφάλεια από επιμέρους κύριες μελέτες (συμπεριλαμβάνονται οι μελέτες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, ηλικιωμένους ασθενείς [≥ 55 ετών έως ≤ 80 ετών] και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων) ήταν γενικά σε συμφωνία με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον παρόντα πίνακα.

^β Η δίαιτα περιλαμβάνει τους όρους δίαιτα, ξηροστομία και πολυδιψία.

^γ Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους όρους ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδωβατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φυλκταινώδες εξάνθημα και κυστικό εξάνθημα.

^δ Βασίζεται στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης.

^ε Κάταγμα οστών αναφέρθηκε σε 0,7% και 0,6% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,3 % για το εικονικό φάρμακο. Βλέπε παράγραφο κάταγμα οστών παρακάτω για πρόσθετη πληροφόρηση.

^{στ} Η πολουρία ή η πολλακιουρία περιλαμβάνουν του όρους πολουρία, πολλακιουρία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία και αύξηση της παραγωγής ούρων.

^ζ Η αιδοιοκολπική καντιντίαση περιλαμβάνει τους όρους αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπική μυκωτική λοίμωξη, αιδοιοκολπίτιδα, λοίμωξη του κόλπου και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.

^η Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα περιλαμβάνουν τους όρους βαλανίτιδα, βαλανοποσθίτιδα, βαλανίτιδα από κάντιντα και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.

^θ Οι μέσες ποσοστιαίες αυξήσεις από την τιμή αναφοράς για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν ολική χοληστερόλη 3,4% και 5,2% έναντι 0,9%, HDL-χοληστερόλη 9,4% και 10,3% έναντι 4,0%, LDL-χοληστερόλη 5,7% και 9,3% έναντι 1,3%, μη-HDL-χοληστερόλη 2,2% και 4,4% έναντι 0,7%, τριγλυκερίδια 2,4% και 0,0% έναντι 7,6%.

^ι Οι μέσες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στον αιματοκρίτη ήταν 2,4% και 2,5% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,0% για το εικονικό φάρμακο.

^κ Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στην κρεατινίνη ήταν 2,8% και 4,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,5 % για το εικονικό φάρμακο.

^λ Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο άζωτο ουρίας αίματος ήταν 17,1% και 18,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 2,7% για το εικονικό φάρμακο.

^μ Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο κάλιο αίματος ήταν 0,5% και 1,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,6% για το εικονικό φάρμακο.

^ν Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στα φωσφορικά ορού ήταν 3,6% και 5,1% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,5% για το εικονικό φάρμακο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με μείωση του όγκου

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των τεσσάρων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων, η επίπτωση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση, αφυδάτωση και συγκοπή) ήταν 1,2% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg, 1,3% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,1% για το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση κατά τη θεραπεία με την καναγλιφλοζίνη στις δύο ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες ήταν παρόμοια με εκείνη των συγκριτικών φαρμάκων.

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη, στην οποία οι ασθενείς ήταν γενικά μεγαλύτερης ηλικίας με υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών από διαβήτη, οι συχνότερες εμφανίσεις ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου ήταν 2,8% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg, 4,6% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,9% με το εικονικό φάρμακο.

Για την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, διεξήχθη μία μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση (N=9.439) σε ασθενείς από οκτώ ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3, στις οποίες συμπεριλήφθησαν και οι δύο δόσεις της καναγλιφλοζίνης. Σε αυτή τη συγκεντρωτική ανάλυση, οι ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά της αγκύλης, οι ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR 30 ml/min/1,73 m² έως < 60 ml/min/1,73 m², και οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών παρουσίασαν γενικά υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Για τους ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά της αγκύλης, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 3,2% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,8% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg έναντι 4,7% στην ομάδα ελέγχου. Για τους ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR 30 ml/min/1,73 m² έως < 60 ml/min/1,73 m², ή CrCl 30 έως < 60 ml/min, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 4,8% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,1% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου. Στους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 4,9% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,7% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη και τη μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση, οι διακοπές λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου δεν αυξήθηκαν με την καναγλιφλοζίνη.

Υπογλυκαιμία κατά την επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλή (περίπου 4%) μεταξύ των ομάδων θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, όταν χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη. Κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης σε θεραπεία με ινσουλίνη, παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία στο 49,3%, 48,2%, και 36,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, ενώ σοβαρή υπογλυκαιμία εμφανίστηκε στο 1,8%, 2,7%, και 2,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης σε θεραπεία με μία σουλφονουλουρία, παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία στο 4,1%, 12,5%, και 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Αναφέρθηκε αιδοιοκολπική καντιντίαση (συμπεριλαμβανομένης της αιδοιοκολπίτιδας και της αιδοιοκολπικής μυκωτικής λοίμωξης) στο 10,4% και 11,4% των γυναικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 3,2% των γυναικών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αναφορές αιδοιοκολπικής καντιντίαςης έγιναν κατά τους πρώτους τέσσερις μήνες της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη. Μεταξύ των γυναικών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 2,3% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Συνολικά, το 0,7% όλων των γυναικών ασθενών διέκοψαν την καναγλιφλοζίνη λόγω αιδοιοκολπικής καντιντίαςης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Βαλανίτιδα από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδα αναφέρθηκαν στο 4,2% και 3,7% των ανδρών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,6% των ανδρών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ανδρών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 0,9% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Συνολικά, το 0,5% των ανδρών ασθενών διέκοψαν την καναγλιφλοζίνη λόγω βαλανίτιδας από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδας. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φίμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε περιτομή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ουρολοιμώξεις

Ουρολοιμώξεις αναφέρθηκαν συχνότερα για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg (5,9% έναντι 4,3%, αντίστοιχα) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριες, χωρίς αύξηση της εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων

ενεργειών. Οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε καθιερωμένες θεραπείες συνεχίζοντας τη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

Κατάγμα οστών

Σε μία καρδιαγγειακή μελέτη 4.327 ασθενών με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, τα ποσοστά εμφάνισης κατάγματος οστών ήταν 1,6, 1,6 και 1,1 ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης σε 100 mg καναγλιφλοζίνης, 300 mg καναγλιφλοζίνης και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, με τη διαφορά στα κατάγματα να παρουσιάζεται αρχικά εντός των πρώτων 26 εβδομάδων θεραπείας. Σε άλλες μελέτες διαβήτη τύπου 2 με καναγλιφλοζίνη, όπου συμμετείχε ένας γενικός πληθυσμός περίπου 5.800 διαβητικών ασθενών, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Έπειτα από 104 εβδομάδες θεραπείας, η καναγλιφλοζίνη δεν επηρέασε δυσμενώς την οστική πυκνότητα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση οκτώ ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο και με δραστικό παράγοντα μελετών, το προφίλ ασφάλειας της καναγλιφλοζίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν γενικά σε συμφωνία με αυτό των νεότερων ασθενών. Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (όπως ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με συχνότητες εμφάνισης 4,9%, 8,7%, και 2,6% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 300 mg και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Μειώσεις του eGFR (-3,6% και -5,2%) αναφέρθηκαν με την καναγλιφλοζίνη 100 mg και την καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (-3,0%) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μετφορμίνη

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται ανά οργανικό σύστημα και ανά κατηγορία συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη ως μονοθεραπεία και δεν παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη. Οι κατηγορίες συχνότητας βασίζονται στις διαθέσιμες πληροφορίες από την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της μετφορμίνης.

Πίνακας 2: Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με μετφορμίνη που διαπιστώθηκαν από δεδομένα κλινικών μελετών και μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
πολύ σπάνιες	Γαλακτική οξέωση, Ανεπάρκεια βιταμίνης B ₁₂ ^α
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
συχνές	Διαταραχή γεύσης
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
πολύ συχνές	Συμπτώματα από το γαστρεντερικό ^β
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
πολύ σπάνιες	Ερύθημα, Κνησμός, Κνίδωση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
πολύ σπάνιες	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, Ηπατίτιδα

^α Η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη έχει συσχετιστεί με μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B₁₂, η οποία πολύ σπάνια μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ (π.χ., μεγαλοβλαστική αναιμία).

^β Συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης παρουσιάζονται πιο συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας και στις περισσότερες περιπτώσεις αποδράμουν αυτόματα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της

υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Καναγλιφλοζίνη

Οι εφάπαξ δόσεις καναγλιφλοζίνης έως 1.600 mg σε υγιή άτομα και καναγλιφλοζίνης 300 mg δις ημερησίως για διάστημα 12 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ήταν γενικά καλά ανεκτές.

Μετορμίνη

Δεν έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία με δόσεις υδροχλωρικής μετορμίνης έως και 85 g, αν και υπό τέτοιες συνθήκες έχει παρατηρηθεί γαλακτική οξέωση. Η υψηλή υπερδοσολογία με μετορμίνη ή με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετορμίνης είναι η αιμοδιύλιση.

Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Vokanamet είναι εύλογο να εφαρμοστούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, π.χ., απομάκρυνση του μη απορροφημένου υλικού από το γαστρεντερικό σωλήνα, εφαρμογή κλινικής παρακολούθησης και λήψη κλινικών μέτρων όπως υποδεικνύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετορμίνης είναι η αιμοδιύλιση. Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας αιμοδιύλισης 4 ωρών ήταν αμελητέα. Δεν αναμένεται απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω περιτοναιοδιύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το διαβήτη, συνδυασμοί από στόματος φαρμάκων μείωσης της γλυκόζης αίματος. Κωδικός ATC: A10BD16.

Μηχανισμός δράσης

Το Vokanamet συνδυάζει δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης με διαφορετικούς και συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: την καναγλιφλοζίνη, έναν αναστολέα του μεταφορέα SGLT2 και την υδροχλωρική μετορμίνη, μέλος της κατηγορίας των διγουανιδών.

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Ο μεταφορέας SGLT2, που εκφράζεται στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια, είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία της επαναπορρόφησης της διηθημένης γλυκόζης από το σωληναριακό αυλό. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με διαβήτη παρουσιάζουν αυξημένη νεφρική επαναπορρόφηση της γλυκόζης που μπορεί να συμβάλει σε εμμένουσες αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος. Η καναγλιφλοζίνη είναι ένας από στόματος χορηγούμενος δραστικός αναστολέας του SGLT2. Με την αναστολή του SGLT2, η καναγλιφλοζίνη μειώνει την επαναπορρόφηση της διηθημένης γλυκόζης, μειώνει το νεφρικό ουδό για τη γλυκόζη (RT_G) και, ως εκ τούτου, αυξάνει την UGE, μειώνοντας τις αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα μέσω αυτού του ανεξάρτητου από την ινσουλίνη μηχανισμού σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η αυξημένη UGE με την αναστολή του SGLT2 μεταφράζεται επίσης σε οσμωτική διούρηση, με τη διουρητική επίδραση να οδηγεί σε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Η αύξηση της UGE οδηγεί σε απώλεια θερμίδων και, ως εκ τούτου,

στη μείωση του σωματικού βάρους, όπως έχει καταδειχθεί σε μελέτες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η δράση της καναγλιφλοζίνης ως προς την αύξηση της UGE και την άμεση μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ινσουλίνης. Σε κλινικές μελέτες με καναγλιφλοζίνη έχει παρατηρηθεί βελτίωση της αξιολόγησης του ομοιοστατικού μοντέλου λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA β-κύτταρα) και βελτίωση της ανταπόκρισης της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα σε μία δοκιμασία πρόκλησης μεικτού γεύματος.

Σε μελέτες φάσης 3, η προγευματική χορήγηση καναγλιφλοζίνης 300 mg άπαξ ημερησίως παρείχε μεγαλύτερη μείωση της μετεγευματικής διακύμανσης της γλυκόζης από αυτή που παρατηρήθηκε με την άπαξ ημερησίως δόση των 100 mg. Αυτή η επίδραση που παρατηρείται σε δόση καναγλιφλοζίνης 300 mg μπορεί, εν μέρει, να οφείλεται στην τοπική αναστολή του εντερικού SGLT1 (ένας σημαντικός εντερικός μεταφορέας της γλυκόζης) που σχετίζεται με παροδικά υψηλές συγκεντρώσεις καναγλιφλοζίνης στον εντερικό αυλό πριν από την απορρόφηση του φαρμακευτικού προϊόντος (η καναγλιφλοζίνη είναι ένας ασθενής αναστολέας του μεταφορέα SGLT1). Μελέτες δεν έχουν δείξει δυσαπορρόφηση της γλυκόζης με την καναγλιφλοζίνη.

METFORMINE

Η μετφορμίνη είναι μία διγουανίδη με αντιπεργλυκαιμικές δράσεις, που μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και, ως εκ τούτου, δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- μέσω μείωσης της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης αναστέλλοντας τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση
- στους μύες, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινсуλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης
- και επιβραδύνοντας την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση γλυκογόνου δρώντας επί της συνθετάσης του γλυκογόνου. Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς των μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης GLUT-1 και GLUT-4.

Στους ανθρώπους, ανεξάρτητα από τη δράση της στη γλυκαιμία, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει αποδειχθεί με θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η μετφορμίνη μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και των τριγλυκεριδίων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης

Μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών από στόματος δόσεων καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες μειώσεις του RT_G και αυξήσεις της UGE. Με αρχική τιμή RT_G περίπου 13 mmol/l, η μέγιστη καταστολή του 24-ωρου μέσου RT_G παρατηρήθηκε με την ημερήσια δόση των 300 mg σε περίπου 4 mmol/l έως 5 mmol/l σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε μελέτες φάσης 1, γεγονός που υποδηλώνει χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης επαγόμενης από τη θεραπεία υπογλυκαιμίας. Οι μειώσεις του RT_G οδήγησαν σε αυξημένη UGE σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία είτε με 100 mg είτε με 300 mg άπαξ ημερησίως καναγλιφλοζίνης στο εύρος από 77 g/ημέρα έως 119 g/ημέρα σε όλες τις μελέτες φάσης 1. Η UGE που παρατηρήθηκε μεταφράζεται σε απώλεια 308 kcal/ημέρα έως 476 kcal/ημέρα. Οι μειώσεις του RT_G και οι αυξήσεις της UGE διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου χορήγησης δόσεων 26 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Παρατηρήθηκαν μέτριες αυξήσεις (γενικά < 400 ml έως 500 ml) του ημερήσιου όγκου ούρων, οι οποίες μειώθηκαν σε διάστημα αρκετών ημερών χορήγησης της δόσης. Η απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα αυξήθηκε παροδικά με την καναγλιφλοζίνη (αυξήθηκε κατά 19% σε σύγκριση με τη τιμή αναφοράς την ημέρα 1 και στη συνέχεια μειώθηκε σε 6% την ημέρα 2 και 1%

την ημέρα 13). Αυτό συνοδεύτηκε από διατηρούμενη μείωση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό περίπου κατά 20%.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η συγχωρήγηση καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας με το Vokanamet. Ωστόσο, η βιοϊσοδυναμία του Vokanamet με την καναγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη συγχωρηγούμενων ως ξεχωριστά δισκία καταδείχθηκε σε υγιή άτομα.

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Συνολικά 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε εννέα διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες της κλινικής αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας που διεξήχθησαν για την αξιολόγηση των επιδράσεων της καναγλιφλοζίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων 5.151 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με καναγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Η φυλετική κατανομή των ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη ήταν 72% Λευκοί, 16% Ασιάτες, 4% Μαύροι και 8% άλλες ομάδες. Το 16% των ασθενών ήταν Ισπανόφωνοι. Το 58% περίπου των ασθενών ήταν άνδρες. Η συνολική μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 59,6 έτη (εύρος 21 έτη έως 96 έτη), εκ των οποίων 3.082 ασθενείς ήταν ≥ 65 ετών και 510 ασθενείς ήταν ≥ 75 ετών. Το 58% των ασθενών είχαν δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ≥ 30 kg/m².

Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

Η καναγλιφλοζίνη μελετήθηκε ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη, διπλή θεραπεία με μία σουλφονουλουρία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη, καθώς και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη και ως μονοθεραπεία (πίνακας 3). Σε γενικές γραμμές, η καναγλιφλοζίνη παρήγαγε κλινικά και στατιστικά σημαντικά ($p < 0,001$) αποτελέσματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ως προς το γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}), του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν HbA_{1c} $< 7\%$, της μεταβολής από την τιμή αναφοράς της γλυκόζης πλάσματος σε κατάσταση νηστείας (FPG), και της μεταγευματικής γλυκόζης στις 2 ώρες (PPG). Επίσης, παρατηρήθηκαν μειώσεις του σωματικού βάρους και της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες^a

Διπλή θεραπεία με μετφορμίνη (26 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη		Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA _{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,94	7,95	7,96
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,79	-0,94	-0,17
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,62 ^β (-0,76, -0,48)	-0,77 ^β (-0,91, -0,64)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA _{1c} < 7%	45,5 ^β	57,8 ^β	29,8
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	88,7	85,4	86,7
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-3,7	-4,2	-1,2
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,5 ^β (-3,1, -1,9)	-2,9 ^β (-3,5, -2,3)	N/A ^γ

Τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονυλουρία (26 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη και σουλφονυλουρία		Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη και σουλφονυλουρία (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,13	8,13	8,12
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,85	-1,06	-0,13
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,71 ^β (-0,90, -0,52)	-0,92 ^β (-1,11, -0,73)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	43,2 ^β	56,6 ^β	18,0
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	93,5	93,5	90,8
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,1	-2,6	-0,7
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-1,4 ^β (-2,1, -0,7)	-2,0 ^β (-2,7, -1,3)	N/A ^γ
Επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη^δ (18 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + ινσουλίνη		Εικονικό φάρμακο + ινσουλίνη (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,33	8,27	8,20
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,63	-0,72	0,01
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,65 ^β (-0,73, -0,56)	-0,73 ^β (-0,82, -0,65)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	19,8 ^β	24,7 ^β	7,7
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	96,9	96,7	97,7
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,8	-2,3	0,1
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (97.5% CI)	-1,9 ^β (-2.2, -1.5)	-2,4 ^β (-2.8, -2.0)	N/A ^γ

^α Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης.

^β p < 0,001 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

^γ Δεν εφαρμόζεται.

^δ Η καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη (με ή χωρίς άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη).

Επιπλέον των μελετών που παρουσιάστηκαν παραπάνω, η αντιγλυκαιμική αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε σε μία υπομελέτη διπλής θεραπείας διάρκειας 18 εβδομάδων με μία σουλφονυλουρία και μία τριπλή θεραπεία διάρκειας 26 εβδομάδων με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη ήταν γενικά συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες.

Μία ειδική μελέτη κατέδειξε ότι η συγχορήγηση της καναγλιφλοζίνης 50 mg και 150 mg δις ημερησίως ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη επέφερε κλινικά και στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στο γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης της HbA_{1c}, του ποσοστού ασθενών που επιτυγχάνουν HbA_{1c} < 7%, μεταβολή από την τιμή αναφοράς FPG και σε μειώσεις του σωματικού βάρους, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της καναγλιφλοζίνης με δόση δύο φορές ημερησίως^α

	Καναγλιφλοζίνη		Εικονικό φάρμακο (N=93)
	50 mg δύο φορές ημερησίως (N=93)	150 mg δύο φορές ημερησίως (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,63	7,53	7,66
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,45	-0,61	-0,01
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,44 ^B (-0,637, -0,251)	-0,60 ^B (-0,792, -0,407)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	47,8 ^δ	57,1 ^B	31,5
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	90,59	90,44	90,37
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,8	-3,2	-0,6
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,2 ^B (-3,1, -1,3)	-2,6 ^B (-3,5, -1,7)	N/A ^γ

^α Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη.

^β p<0,001 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

^γ Δεν εφαρμόζεται.

^δ p=0,013 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες

Η καναγλιφλοζίνη συγκρίθηκε με τη γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη και συγκρίθηκε με τη σιταγλιπτίνη ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία (πίνακας 5). Η άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη οδήγησε σε παρόμοιες μειώσεις της HbA_{1c} από την τιμή αναφοράς και η δόση των 300 mg οδήγησε σε ανώτερες (p < 0,05) μειώσεις της HbA_{1c} σε σχέση με τη γλιμεπιρίδη, επιδεικνύοντας έτσι μη κατώτερη.

Ένα χαμηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg (5,6%) και άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg (4,9%) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο/συμβάν υπογλυκαιμίας στο διάστημα των 52 εβδομάδων θεραπείας σε σχέση με την ομάδα που αντιμετωπίστηκε με γλιμεπιρίδη (34,2%). Σε μια μελέτη σύγκρισης της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg με τη σιταγλιπτίνη 100 mg σε τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία, η καναγλιφλοζίνη επέδειξε μη κατώτερη (p < 0,05) και ανώτερη (p < 0,05) μείωση της HbA_{1c} σε σχέση με τη σιταγλιπτίνη. Η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων/συμβάντων υπογλυκαιμίας με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και τη σιταγλιπτίνη 100 mg ήταν 40,7% και 43,2%, αντίστοιχα. Επίσης παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις του σωματικού βάρους και μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση και με τη γλιμεπιρίδη και με τη σιταγλιπτίνη.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες^α

Σύγκριση με γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη (52 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη		Γλιμεπιρίδη (τιτλοποιημένη) + μετφορμίνη (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,78	7,79	7,83
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,82	-0,93	-0,81

Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,01 ^β (-0,11, 0,09)	-0,12 ^β (-0,22, -0,02)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	86,8	86,6	86,6
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-4,2	-4,7	1,0
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-5,2 ^β (-5,7, -4,7)	-5,7 ^β (-6,2, -5,1)	N/A ^γ
Σύγκριση με σιταγλιπτίνη ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (52 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη 300 mg + μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (N=377)	Σιταγλιπτίνη 100 mg + μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (N=378)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,12	8,13	
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,03	-0,66	
Διαφορά από τη σιταγλιπτίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,37 ^β (-0,50, -0,25)	N/A ^γ	
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3	
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	87,6	89,6	
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,5	0,3	
Διαφορά από τη σιταγλιπτίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,8 ^δ (-3,3, -2,2)	N/A ^γ	

^α Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης.

^β $p < 0,05$.

^γ Δεν εφαρμόζεται.

^δ $p < 0,001$.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε δύο μελέτες που διεξήχθησαν σε ειδικούς πληθυσμούς (ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου) η καναγλιφλοζίνη προστέθηκε στις τρέχουσες θεραπείες σταθερών δόσεων των ασθενών για την αντιμετώπιση του διαβήτη (δίαιτα, μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Συνολικά 714 ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών έως ≤ 80 ετών (227 ασθενείς ηλικίας 65 έως < 75 και 46 ασθενείς ηλικίας 75 ετών έως ≤ 80 ετών) με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό την τρέχουσα αντιδιαβητική θεραπεία (φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης και/ή δίαιτα και άσκηση) συμμετείχαν σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,001$) μεταβολές της HbA_{1c} από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο -0,57% και -0,70% για τα άπαξ ημερησίως χορηγούμενα 100 mg και άπαξ ημερησίως χορηγούμενα 300 mg, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η χορήγηση καναγλιφλοζίνης ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ένα ή δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης οδήγησε σε μέσες μεταβολές της FPG από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο από -1,2 mmol/l έως -1,9 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και από -1,9 mmol/l έως -2,4 mmol/l για την άπαξ ημερησίως

χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα. Αυτές οι μειώσεις διατηρήθηκαν καθ' όλη την περίοδο θεραπείας και σχεδόν μεγιστοποιήθηκαν μετά την πρώτη ημέρα της θεραπείας.

Μεταγευματική γλυκόζη

Με τη χρήση δοκιμασίας πρόκλησης μεικτού γεύματος, η καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ένα ή δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης μείωσε τη μεταγευματική γλυκόζη από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά -1,5 mmol/l έως -2,7 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και κατά -2,1 mmol/l έως -3,5 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 300 mg, αντίστοιχα, λόγω των μειώσεων των συγκεντρώσεων της προγευματικής γλυκόζης και της μειωμένης μεταγευματικής διακύμανσης της γλυκόζης.

Σωματικό βάρος

Η άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία σε διπλή ή τριπλή θεραπεία σε μετφορμίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό του σωματικού βάρους στις 26 εβδομάδες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Σε δύο ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες σύγκρισης της καναγλιφλοζίνης με τη γλιμεπιρίδη και τη σιταγλιπτίνη, διάρκειας 52 εβδομάδων, οι διατηρούμενες και στατιστικά σημαντικές μέσες μειώσεις στο ποσοστό του σωματικού βάρους για την καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη ήταν -4,2% και -4,7% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το συνδυασμό γλιμεπιρίδης και μετφορμίνης (1,0%) και -2,5% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σουλφονουρία σε σύγκριση με τη σιταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σουλφονουρία (0,3%).

Μία υποομάδα ασθενών (N=208) από την ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη διπλής θεραπείας με μετφορμίνη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διπλής ενέργειας απορροφησιμετρία ακτίνων X (DXA) και αξονική τομογραφία κοιλίας (CT) για την αξιολόγηση της σύστασης σώματος, έδειξε ότι περίπου τα δύο τρίτα της απώλειας σωματικού βάρους με την καναγλιφλοζίνη οφείλονταν σε απώλεια λιπώδους ιστού, με παρόμοια απώλεια στις ποσότητες σπλαχνικού και κοιλιακού υποδόριου λίπους. Διακόσιοι έντεκα (211) ασθενείς από την κλινική μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς συμμετείχαν σε μία υπομελέτη σύστασης σώματος χρησιμοποιώντας ανάλυση της σύστασης σώματος με DXA. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι περίπου τα δύο τρίτα της απώλειας σωματικού βάρους που σχετίζεται με την καναγλιφλοζίνη οφείλονταν σε απώλεια λιπώδους ιστού σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές της οστικής πυκνότητας στις σπογγώδεις και φλοιώδεις περιοχές.

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Διεξήχθη μία προκαθορισμένη ενδιάμεση μετα-ανάλυση των αξιολογημένων μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων στις κλινικές μελέτες φάσης 2 και 3 σε 9.632 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 4.327 ασθενών (44,9%) με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενών υπό υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι συμμετέχουν σε μία υπό εξέλιξη καρδιαγγειακή μελέτη. Ο λόγος κινδύνου για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο (ο χρόνος έως την εκδήλωση συμβάντος θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και ασταθούς στηθάγχης για την οποία απαιτείται νοσηλεία) για την καναγλιφλοζίνη (και οι δύο δόσεις συγκεντρωτικά) έναντι των συγκριτικών δραστικών παραγόντων και του εικονικού φαρμάκου συνδυαστικά ήταν 0,91 (95% CI: 0,68, 1,22), Ως εκ τούτου, δεν υπήρξε ένδειξη αύξησης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων με την καναγλιφλοζίνη σε σχέση με τα φάρμακα σύγκρισης. Οι αναλογίες κινδύνου για τις άπαξ ημερησίως χορηγούμενες δόσεις καναγλιφλοζίνης των 100 mg και 300 mg ήταν παρόμοιες.

Αρτηριακή πίεση

Σε ανάλυση τεσσάρων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών (N=2.313) διάρκειας 26 εβδομάδων, η θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg οδήγησε σε μέσες μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης -3,9 mmHg και -5,3 mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,1 mmHg) και σε μία μικρότερη επίδραση στη διαστολική αρτηριακή πίεση με μέσες μεταβολές για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη

καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg της τάξεως των -2,1 mmHg και -2,5 mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,3 mmHg). Δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη μεταβολή του καρδιακού ρυθμού.

Ασθενείς με τιμή αναφοράς HbA_{1c} > 10% έως ≤ 12%

Μία υπομελέτη ασθενών με τιμή αναφοράς HbA_{1c} > 10% έως ≤ 12% με την καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία οδήγησε σε μειώσεις της HbA_{1c} από την τιμή αναφοράς (μη προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο) κατά -2,13% και -2,56% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα.

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Η προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη (UKPDS) τεκμηρίωσε το μακροχρόνιο όφελος της εντατικής ρύθμισης της γλυκόζης αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για υπέρβαρους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη μετά από αποτυχία της δίαιτας μεμονωμένα έδειξε:

- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το διαβήτη επιπλοκή στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη) *έναντι* της δίαιτας μεμονωμένα (43,3 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p=0,0023$, και *έναντι* του συνδυασμού των ομάδων υπό μονοθεραπεία με σουλφονουρία και ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p=0,0034$
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το διαβήτη θνησιμότητα: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μεμονωμένα 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, $p=0,017$
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου της συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη *έναντι* της δίαιτας μεμονωμένα 20,6 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, ($p=0,011$), και *έναντι* του συνδυασμού των ομάδων υπό μονοθεραπεία με σουλφονουρία και ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p=0,021$)
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μεμονωμένα 18 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, $p=0,01$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Vokanamet σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

VOKANAMET

Μελέτες βιοϊσοδυναμίας σε υγιή άτομα κατέδειξαν ότι τα δισκία συνδυασμού Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg, και 150 mg/1.000 mg είναι βιοϊσοδύναμα με τη συγχορήγηση των αντίστοιχων δόσεων καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως μεμονωμένα δισκία.

Η χορήγηση του Vokanamet 150 mg/1.000 mg με τροφή δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής έκθεσης στην καναγλιφλοζίνη. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην AUC της μετφορμίνης, ωστόσο, η μέση μέγιστη συγκέντρωση της μετφορμίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 16% όταν χορηγήθηκε με τροφή. Καθυστέρηση του χρόνου έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατηρήθηκε και για τα δύο συστατικά (2 ώρες για την καναγλιφλοζίνη και 1 ώρα για τη μετφορμίνη) σε συνθήκες σίτισης. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Καθώς η μετφορμίνη συνιστάται να χορηγείται μαζί με ένα γεύμα για τη μείωση της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό, συνιστάται το Vokanamet να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα για τη μείωση της γαστρεντερικής δυσανεξίας που σχετίζεται με τη μετφορμίνη.

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης είναι ουσιαστικά παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 100 mg και 300 mg σε υγιή άτομα, η καναγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (διάμεση τιμή T_{max}) να παρατηρούνται σε 1 με 2 ώρες μετά τη δόση. Η C_{max} και η AUC της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά τρόπο ανάλογο της δόσης από τα 50 mg έως τα 300 mg. Η φαινομενική τελική ημίσεια ζωής ($t_{1/2}$) (εκφράζεται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση) ήταν $10,6 \pm 2,13$ ώρες και $13,1 \pm 3,28$ ώρες για τις δόσεις των 100 mg και των 300 mg, αντίστοιχα. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από 4 έως 5 ημέρες με άπαξ ημερησίως χορήγηση καναγλιφλοζίνης 100 mg έως 300 mg. Η καναγλιφλοζίνη δεν παρουσιάζει χρονο-εξαρτώμενη φαρμακοκινητική και συσσωρεύτηκε στο πλάσμα σε ποσοστό έως και 36% μετά από πολλαπλές δόσεις των 100 mg και 300 mg.

Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καναγλιφλοζίνης είναι περίπου 65%. Η συγχορήγηση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά με καναγλιφλοζίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης και, ως εκ τούτου, η καναγλιφλοζίνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) της καναγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε υγιή άτομα ήταν 119 λίτρα, γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η καναγλιφλοζίνη συνδέεται σε εκτεταμένο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (99%) και ιδιαίτερα στη λευκωματίνη. Η σύνδεση με πρωτεΐνες είναι ανεξάρτητη από τις συγκεντρώσεις της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα. Η σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Βιομετασχηματισμός

Η Ο-γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός αποβολής της καναγλιφλοζίνης, η οποία υφίσταται γλυκουρονιδίωση κυρίως από το UGT1A9 και το UGT2B4 σε δύο ανενεργούς μεταβολίτες Ο-γλυκουρονιδίου. Ο μεσολαβούμενος από το CYP3A4 (οξειδωτικός) μεταβολισμός της καναγλιφλοζίνης είναι ελάχιστος (περίπου 7%) στους ανθρώπους.

Σε μελέτες *in vitro*, η καναγλιφλοζίνη δεν ανέστειλε τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ή CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ούτε επήγαγε τα CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από τις θεραπευτικές. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στο CYP3A4 *in vivo* (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από στόματος [^{14}C] χορήγηση δόσης καναγλιφλοζίνης σε υγιή άτομα, το 41,5%, το 7,0%, και το 3,2% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα ως καναγλιφλοζίνη, ως υδροξυλιωμένος μεταβολίτης και ως μεταβολίτης Ο-γλυκουρονιδίου, αντίστοιχα. Η εντεροηπατική κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης ήταν αμελητέα.

Περίπου το 33% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα, κυρίως ως μεταβολίτες Ο-γλυκουρονιδίου (30,5%). Ποσοστό μικρότερο από 1% της δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητη καναγλιφλοζίνη στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση της καναγλιφλοζίνης για τις δόσεις των 100 mg και 300 mg κυμάνθηκε από 1,30 ml/min έως 1,55 ml/min.

Η καναγλιφλοζίνη είναι μία ουσία με χαμηλή κάθαρση, με μέση συστηματική κάθαρση περίπου 192 ml/min σε υγιή άτομα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη ανοικτού σχεδιασμού εφάπαξ δόσης αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης 200 mg σε άτομα με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (ταξινομήθηκε με χρήση της CrCl βάσει της εξίσωσης Cockcroft-Gault) σε σχέση με υγιή άτομα. Η μελέτη συμπεριέλαβε 8 άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CrCl \geq 80$ ml/min), 8 άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl$ 50ml/min έως < 80 ml/min), 8 άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl$ 30 ml/min έως < 50 ml/min), και 8 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl < 30$ ml/min) καθώς και 8 άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση.

Η C_{max} της καναγλιφλοζίνης παρουσίασε μέτρια αύξηση κατά 13%, 29%, και 29% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, αντίστοιχα, αλλά όχι στα άτομα που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, η AUC της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξήθηκε περίπου κατά 17%, 63%, και 50% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, αλλά ήταν παρόμοια για τους ασθενείς με ESRD και τα υγιή άτομα.

Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω αιμοδιύλισης ήταν αμελητέα.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων της C_{max} και της AUC_{∞} της καναγλιφλοζίνης ήταν 107% και 110%, αντίστοιχα, σε ασθενείς κατηγορίας A κατά Child-Pugh (ήπια ηπατική δυσλειτουργία) και 96% και 111%, αντίστοιχα, σε ασθενείς κατηγορίας B κατά Child-Pugh (μέτρια) ηπατική δυσλειτουργία έπειτα από χορήγηση εφάπαξ δόσης καναγλιφλοζίνης 300 mg.

Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες χαρακτηρισμού της φαρμακοκινητικής της καναγλιφλοζίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Λοιποί ειδικοί πληθυσμοί

Φαρμακογενετική

Και το UGT1A9 και το UGT2B4 υπόκεινται σε γενετικό πολυμορφισμό. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών δεδομένων, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AUC της καναγλιφλοζίνης κατά 26% σε φορείς του UGT1A9*1/*3 και κατά 18% σε φορείς του UGT2B4*2/*2. Αυτές οι αυξήσεις στην έκθεση της καναγλιφλοζίνης δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές. Η επίδραση της ομοζυγωτίας (UGT1A9*3/*3, συχνότητα $< 0,1\%$) είναι πιθανώς πιο αισθητή, αλλά δεν έχει διερευνηθεί.

Το φύλο, η φυλή/εθνικότητα, ή ο δείκτης μάζας σώματος δεν παρουσίασαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού.

METFORMINE

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης, η C_{max} επιτυγχάνεται περίπου σε 2,5 ώρες (T_{max}). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg ή 850 mg είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά την από στόματος χορήγηση μίας δόσης, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Μετά την από στόματος χορήγηση, η απορρόφηση της μετφορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετφορμίνης θεωρείται ότι δεν είναι γραμμική.

Στις συνιστώμενες δόσεις και τα δοσολογικά σχήματα της μετφορμίνης, οι συγκεντρώσεις πλάσματος σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 24-48 ωρών και σε γενικές γραμμές είναι μικρότερες του 1 µg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η C_{max} δεν ξεπέρασε τα 5 µg/ml, ακόμη και στις μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει και ελαφρώς επιβραδύνει την απορρόφηση της μετφορμίνης. Μετά την από στόματος χορήγηση δισκίου 850 mg, παρατηρήθηκε χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 40%, μείωση της AUC κατά 25% και παράταση του χρόνου έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 35 λεπτά. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

Κατανομή

Η σύνδεση σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετφορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και παρατηρείται περίπου την ίδια χρονική στιγμή. Τα ερυθροκύτταρα πιθανώς αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Ο μέσος V_d κυμαίνεται μεταξύ 63– 276 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν έχουν εντοπιστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υδροχλωρική μετφορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Μετά την από στόματος χορήγηση, η φαινομενική τελική ημίσεια ζωής αποβολής είναι περίπου 6,5 ώρες.

Όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με εκείνη της κρεατινίνης και, ως εκ τούτου, η ημίσεια ζωής αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτη εφάπαξ δόσης: Μετά από εφάπαξ δόσεις υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg, οι παιδιατρικοί ασθενείς έδειξαν παρόμοιο προφίλ φαρμακοκινητικής με εκείνο που παρατηρείται σε υγιείς ενήλικες.

Μελέτη πολλαπλών δόσεων: Τα δεδομένα περιορίζονται σε μία μελέτη. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 500 mg δις ημερησίως για διάστημα 7 ημερών σε παιδιατρικούς ασθενείς, η μέγιστη C_{max} και η AUC_{0-1} παρουσίασαν μείωση περίπου κατά 33% και 40%, αντίστοιχα σε σύγκριση με διαβητικούς ενήλικες που έλαβαν επαναλαμβανόμενες δόσεις των 500 mg δις ημερησίως για 14 ημέρες. Καθώς η δόση τιτλοποιείται εξατομικευμένα με βάση το γλυκαιμικό έλεγχο, τα ευρήματα αυτά είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καναγλιφλοζίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Η καναγλιφλοζίνη δεν κατέδειξε επιδράσεις στη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη στους αρουραίους σε εκθέσεις έως και 19 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη έκθεση με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (maximum recommended human dose, MRHD).

Σε μία μελέτη για την ανάπτυξη του εμβρύου-κνήματος σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις στην οστεοποίηση των οστών του μεταταρσίου σε συστηματικές εκθέσεις 73 φορές και 19 φορές υψηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις στις δόσεις των 100 mg και 300 mg. Δεν είναι γνωστό εάν οι καθυστερήσεις στην οστεοποίηση μπορούν να αποδοθούν στις επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης στην ομοιόσταση του ασβεστίου που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους.

Σε μία μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, η καναγλιφλοζίνη που χορηγήθηκε σε θηλυκούς αρουραίους από την ημέρα 6 της κύησης έως την ημέρα 20 της γαλουχίας, οδήγησε σε μειωμένα σωματικά βάρη σε αρσενικούς και θηλυκούς απογόνους σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις > 30 mg/kg/ημέρα (εκθέσεις $\geq 5,9$ φορές την έκθεση στην καναγλιφλοζίνη για τον άνθρωπο στη MRHD). Η μητρική τοξικότητα περιορίστηκε σε μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους.

Σε μία μελέτη σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε καναγλιφλοζίνη από την ημέρα 1 έως την ημέρα 90 μεταγεννητικά, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη ευαισθησία σε σχέση με τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους. Ωστόσο, παρατηρήθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου με επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες επιδράσεις (No Observed Effect Level, NOEL) σε εκθέσεις 2,4 φορές και 0,6 φορές μεγαλύτερες από τις κλινικές εκθέσεις στις δόσεις των 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, και δεν αναστράφηκε πλήρως εντός της περιόδου αποκατάστασης διάρκειας περίπου 1 μήνα. Τα επίμονα νεφρικά ευρήματα σε νεαρούς αρουραίους μπορούν κατά πάσα πιθανότητα να αποδοθούν στη μειωμένη ικανότητα των αναπτυσσόμενων νεφρών των αρουραίων να διαχειριστούν τους αυξημένους από την καναγλιφλοζίνη όγκους ούρων, καθώς η λειτουργική ωρίμανση των νεφρών των αρουραίων συνεχίζεται μέχρι την ηλικία των 6 εβδομάδων.

Η καναγλιφλοζίνη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών σε δόσεις των 10, 30, και 100 mg/kg. Η υψηλότερη δόση των 100 mg/kg παρείχε έως και 14 φορές την κλινική δόση των 300 mg με βάση την έκθεση AUC. Η καναγλιφλοζίνη αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε κύτταρα Leydig των όρχεων σε αρσενικούς αρουραίους σε όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν (10, 30, και 100 mg/kg). Η χαμηλότερη δόση των 10 mg/kg είναι περίπου 1,5 φορές η κλινική δόση των 300 mg με βάση την έκθεση AUC. Οι υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης (100 mg/kg) σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους αύξησαν τη συχνότητα εμφάνισης φαιοχρωμοκυττωμάτων και όγκων του νεφρικού σωληναρίου. Με βάση την έκθεση AUC, το NOEL των 30 mg/kg/ημέρα για τα φαιοχρωμοκυττώματα και τους όγκους των νεφρικών σωληναρίων είναι περίπου 4,5 φορές μεγαλύτερο από την έκθεση στην καθημερινή κλινική δόση των 300 mg. Με βάση προκλινικές και κλινικές μηχανιστικές μελέτες, οι όγκοι σε κύτταρα Leydig, οι όγκοι των νεφρικών σωληναρίων και τα φαιοχρωμοκυττώματα θεωρούνται ότι είναι ειδικοί για τον αρουραίο. Οι επαγόμενοι από την καναγλιφλοζίνη όγκοι των νεφρικών σωληναρίων και τα φαιοχρωμοκυττώματα σε αρουραίους φαίνεται ότι προκαλούνται από δυσασπορρόφηση υδατανθράκων ως συνέπεια της ανασταλτικής δράσης της καναγλιφλοζίνης στον εντερικό SGLT1 στο έντερο των αρουραίων. Μηχανιστικές κλινικές μελέτες δεν κατέδειξαν δυσασπορρόφηση υδατανθράκων στον άνθρωπο σε δόσεις καναγλιφλοζίνης έως και 2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση. Οι όγκοι σε κύτταρα Leydig σχετίζονται με αύξηση της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LH), που αποτελεί γνωστό μηχανισμό σχηματισμού όγκων στα κύτταρα Leydig στους αρουραίους. Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, η μη διεγερμένη LH δεν αυξήθηκε σε άνδρες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

Μετοφορμίνη

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας.

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου: δεν αναμένεται περιβαλλοντική επίδραση από την κλινική χρήση των δύο δραστικών ουσιών του Vokanamet, της καναγλιφλοζίνης και της μετοφορμίνης.

Καναγλιφλοζίνη/Μετοφορμίνη

Σε μία μελέτη της ανάπτυξης του εμβρύου-κυήματος σε αρουραίους, η μετοφορμίνη μεμονωμένα (300 mg/kg/ημέρα) προκάλεσε απουσία οστεοποίησης /ατελή οστεοποίηση, ενώ η καναγλιφλοζίνη μεμονωμένα (60 mg/kg/ημέρα) δεν είχε καμία επίδραση. Όταν χορηγήθηκε συνδυασμός καναγλιφλοζίνης/μετοφορμίνης σε δόση 60/300 mg/kg/ημέρα (επίπεδα έκθεσης 11 και 13 φορές υψηλότερα της κλινικής έκθεσης για την καναγλιφλοζίνη και τη μετοφορμίνη, αντίστοιχα, σε δόσεις 300/2.000 mg), οι επιδράσεις ήταν πιο έντονες σε σύγκριση με τη μετοφορμίνη μεμονωμένα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

150 mg/850 mg:
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)
Πολυβινυλαλκοόλη
Τάλκης
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη HDPE με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά, αεροστεγές κάλυμμα και αφυγραντικό.
Οι φιάλες περιέχουν 20 ή 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασίες των:

1 x 20 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων
1 x 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων
180 (3 x 60) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Απριλίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Το δισκίο είναι μωβ, σε σχήμα καψακίου, μήκους 22 mm, άμεσης αποδέσμευσης, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, με χαραγμένη την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «611» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vokanamet ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως επικουρική θεραπεία σε δίαιτα και άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:

- σε ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με τις μέγιστες ανεκτές δόσεις μετφορμίνης μεμονωμένα
- σε ασθενείς που λαμβάνουν τις μέγιστες ανεκτές δόσεις μετφορμίνης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν αυτά δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις διάφορες επιπρόσθετες θεραπείες)
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία με το συνδυασμό καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως ξεχωριστά δισκία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση της θεραπείας μείωσης της γλυκόζης με Vokanamet θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το τρέχον θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς, την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη ημερησίως από στόματος χορηγούμενη δόση των 100 mg ή 300 mg καναγλιφλοζίνης και χωρίς να υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη ημερησίως από στόματος χορηγούμενη δόση μετφορμίνης.

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη, η συνιστώμενη δόση έναρξης του Vokanamet θα πρέπει να παρέχει καναγλιφλοζίνη σε δόση 50 mg δις ημερησίως μαζί με τη δόση μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση. Για τους

ασθενείς που ανέχονται δόση Vokanamet που περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε Vokanamet που να περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης χορηγούμενη δις ημερησίως (βλέπε παρακάτω και παράγραφο 4.4).

Για ασθενείς που μεταβαίνουν από ξεχωριστά δισκία καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης

Για ασθενείς που μεταβαίνουν από ξεχωριστά δισκία καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης, το Vokanamet θα πρέπει να ξεκινά με την ίδια συνολική ημερήσια δόση καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση μετφορμίνης.

Θα πρέπει να εξετάζεται η τιτλοποίηση της δόσης με καναγλιφλοζίνη (που προστίθεται στη βέλτιστη δόση της μετφορμίνης) προτού ο ασθενής μεταβεί σε Vokanamet.

Στους ασθενείς που ανέχονται το Vokanamet που περιέχει καναγλιφλοζίνη 50 mg και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, μπορεί να εξεταστεί η αύξηση της δόσης σε Vokanamet που να περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης.

Όταν αυξάνεται η δόση του Vokanamet που περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης σε 150 mg καναγλιφλοζίνης πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή σε άλλους ασθενείς για τους οποίους η αρχική διούρηση που επάγεται από την καναγλιφλοζίνη ενέχει κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με ένδειξη μείωσης του όγκου, συνιστάται διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν από την έναρξη του Vokanamet (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν το Vokanamet χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή σε κάποιο εκκριταγωγό της ινσουλίνης (π.χ., σουλφονυλουρία), μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ειδικόί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Επειδή η μετφορμίνη αποβάλλεται εν μέρει από τους νεφρούς και οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, το Vokanamet θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή καθώς αυξάνεται η ηλικία. Είναι απαραίτητη η τακτική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας προκειμένου να βοηθήσει στην πρόληψη σχετιζόμενης με τη μετφορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ο κίνδυνος μείωσης του όγκου που σχετίζεται με την καναγλιφλοζίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) 60 ml/min/1,73 m² έως < 90 ml/min/1,73 m² ή καθαρή κρεατινίνη (CrCl) 60 ml/min έως < 90 ml/min, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 60 ml/min/1,73m² ή CrCl < 60 ml/min) λόγω της δραστικής ουσίας μετφορμίνη (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Vokanamet δεν συνιστάται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία λόγω της δραστικής ουσίας μετφορμίνη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με Vokanamet σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vokanamet σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση

Το Vokanamet πρέπει να λαμβάνεται από στόματος δις ημερησίως, μαζί με τα γεύματα για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό που σχετίζονται με τη μετφορμίνη. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Αν παραληφθεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής εκτός εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση. Στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς πρέπει να παραλείψουν τη δόση που ξεχάσανε και να λάβουν το φάρμακο την επόμενη τακτική προγραμματισμένη ώρα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1)
- Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προ-κώμα,
- Μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ασθενείς με $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ή $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4),
- Οξείες παθήσεις που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, όπως: αφυδάτωση, σοβαρή λοίμωξη, καταπληξία (βλέπε παράγραφο 4.4),
- Οξεία ή χρόνια νόσος που μπορεί να προκαλέσει υποξία των ιστών, όπως: καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καταπληξία,
- Ηπατική δυσλειτουργία, οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμός (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Vokanamet δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μία σπάνια, αλλά σοβαρή (υψηλή θνησιμότητα εάν δεν υπάρξει έγκαιρη θεραπεία) μεταβολική επιπλοκή που μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας συσσώρευσης της μετφορμίνης. Τα αναφερόμενα περιστατικά γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη έχουν συμβεί κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς που είχαν σημαντική νεφρική ανεπάρκεια. Η επίπτωση της γαλακτικής οξέωσης μπορεί και θα πρέπει να μειώνεται μέσω εκτίμησης και άλλων σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου, όπως ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία, υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, ηπατική δυσλειτουργία και οποιαδήποτε πάθηση που συσχετίζεται με υποξία.

Διάγνωση

Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης πρέπει να εξετάζεται στην περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών σημείων όπως μυϊκές κράμπες με πεπτικές διαταραχές όπως κοιλιακό άλγος και σοβαρή εξασθένιση.

Αυτό μπορεί να συνοδεύεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, υποθερμία και κώμα. Στα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνονται μειωμένο pH αίματος, επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα άνω των 5 mmol/l , αυξημένο έλλειμμα ανιόντων και αυξημένη αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού οξέος. Εάν υπάρχει υποψία μεταβολικής οξέωσης, η θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να εισάγεται άμεσα στο νοσοκομείο (βλέπε παράγραφο 4.9). Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς για τον κίνδυνο και τα συμπτώματα γαλακτικής οξέωσης.

Νεφρική λειτουργία

Καθώς η μετφορμίνη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και η συσσώρευση της μετφορμίνης μπορεί να επισπεύσει τη γαλακτική οξέωση, ο eGFR ή η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να προσδιορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας και εν συνεχεία σε τακτική βάση:

- τουλάχιστον ετησίως σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- τουλάχιστον δύο με τέσσερις φορές το έτος σε ασθενείς με eGFR (κάθαρση κρεατινίνης) στο κατώτατο φυσιολογικό όριο και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει ενδεχόμενο διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας. Για παράδειγμα, κατά την έναρξη θεραπείας με αντιυπερτασικά ή διουρητικά ή με ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ).

Χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές εξετάσεις μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση μετφορμίνης η οποία είναι πιθανό να αυξήσει τον κίνδυνο για γαλακτική οξέωση. Το Vokanamet πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη χρονική στιγμή της εξέτασης και να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες κατόπιν αυτής και μόνο αφότου επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και διαπιστωθεί ότι είναι φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χειρουργική επέμβαση

Καθώς το Vokanamet περιέχει μετφορμίνη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με γενική, νωτιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή την επανέναρξη της τροφής από στόματος και μόνο εφόσον έχει τεκμηριωθεί φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Χρήση σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με μείωση όγκου

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η καναγλιφλοζίνη με την αύξηση της απέκκρισης της γλυκόζης στα ούρα (UGE), επάγει ωσμωτική διούρηση, η οποία μπορεί να επιφέρει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της καναγλιφλοζίνης, αυξήσεις στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση ή υπόταση) παρατηρήθηκαν πιο συχνά με ημερήσια δόση 300 mg καναγλιφλοζίνης και εμφανίστηκαν πιο συχνά κατά τους πρώτους τρεις μήνες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς στους οποίους η μείωση της αρτηριακής πίεσης που επάγει η καναγλιφλοζίνη μπορεί να ενέχει κίνδυνο, όπως σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία και έχουν ιστορικό υπότασης, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Λόγω της μείωσης του όγκου, παρατηρήθηκαν γενικά μικρές μέσες μειώσεις του eGFR εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη. Σε ασθενείς που ήταν επιρρεπείς σε μεγαλύτερες μειώσεις του ενδαγγειακού όγκου, όπως περιγράφεται ανωτέρω, υπήρχαν περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις του eGFR ($> 30\%$), ο οποίος στη συνέχεια βελτιώθηκε και σπανίως χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν τα συμπτώματα μείωσης του όγκου. Η καναγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης (βλέπε παράγραφο 4.5) ή σε ασθενείς που εμφανίζουν μείωση του όγκου, π.χ., λόγω οξείας νόσου (όπως γαστρεντερική νόσος).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Vokanamet, στην περίπτωση συνοδών παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση του όγκου (όπως μία γαστρεντερική νόσος), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης του όγκου (π.χ., κλινική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων της νεφρικής λειτουργίας) και των ηλεκτρολυτών ορού. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με Vokanamet σε ασθενείς που εμφανίζουν μείωση του όγκου υπό θεραπεία με Vokanamet έως ότου διορθωθεί η κατάσταση. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πιο συχνής παρακολούθησης της γλυκόζης.

Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (DKA), συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της καναγλιφλοζίνης. Σε μία σειρά περιπτώσεων, η εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μέτρια αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω των 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η DKA είναι πιο πιθανό να συμβεί με υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση μη ειδικών συμπτμάτων όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για κετοξέωση αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή διάγνωση DKA, η θεραπεία με Vokanamet θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές νόσους. Και στις δύο περιπτώσεις, η θεραπεία με Vokanamet μπορεί να ξαναρχίσει μόλις η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν από την έναρξη του Vokanamet, θα πρέπει να αξιολογούνται παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν σε κετοξέωση.

Στους ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο DKA περιλαμβάνονται εκείνοι με μικρό απόθεμα λειτουργικών β-κυττάρων (π.χ., ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλό C-πεπτίδιο ή λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη των ενηλίκων (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με παθήσεις που οδηγούν σε περιορισμένη πρόσληψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης είναι μειωμένες και ασθενείς με αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη λόγω οξείας νόσου, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς SGLT2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Επανάναρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη DKA ενώ βρίσκονταν σε θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν έχει ταυτοποιηθεί και επιλυθεί κάποιος άλλος σαφής αιτιολογικός παράγοντας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν ότι η DKA απαντάται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με θεραπεία με καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8), συνεπώς συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ήδη υψηλό αιματοκρίτη.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης του όγκου, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να λάβουν θεραπεία με διουρητικά και έχουν επιβεβαρυμμένη νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών αναφέρθηκε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με θεραπεία με καναγλιφλοζίνη. Επίσης σε αυτούς τους ασθενείς αναφέρθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις του eGFR (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Σε συμφωνία με το μηχανισμό δράσης της αναστολής του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) με αυξημένη UGE, σε κλινικές δοκιμές με καναγλιφλοζίνη αναφέρθηκε αιδοιοκολπική καντιντίαση σε γυναίκες και βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα σε άνδρες (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι άνδρες και οι γυναίκες με ιστορικό μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν λοίμωξη. Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα παρουσιάστηκαν κυρίως σε άνδρες ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε περιτομή. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φήμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε περιτομή. Η πλειοψηφία των μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων αντιμετωπίστηκαν με τοπική αντιμυκητιασική θεραπεία, η οποία είτε συνταγογραφήθηκε από ένα επαγγελματία υγείας είτε χορηγήθηκε από τον ίδιο τον ασθενή ενώ συνεχιζόταν η θεραπεία με Vokanamet.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς σταδίου III σύμφωνα με τα κριτήρια της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης (NYHA) είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία σε κλινικές μελέτες με καναγλιφλοζίνη σε ασθενείς σταδίου IV κατά NYHA.

Εργαστηριακές αξιολογήσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης της καναγλιφλοζίνης, η ανάλυση ούρων των ασθενών που λαμβάνουν Vokanamet θα είναι θετική για γλυκόζη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με Vokanamet, ωστόσο, τέτοιες μελέτες έχουν διεξαχθεί με τις επιμέρους δραστικές ουσίες (καναγλιφλοζίνη και μετφορμίνη). Η συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης (300 mg άπαξ ημερησίως) και μετφορμίνης (2.000 mg άπαξ ημερησίως) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης ή της μετφορμίνης.

KANAΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά

Η καναγλιφλοζίνη μπορεί να λειτουργήσει προσθετικά στην επίδραση των διουρητικών και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η καναγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης.

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονυλουρίες, μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία. Συνεπώς, ενδεχομένως να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Vokanamet (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην καναγλιφλοζίνη

Ο μεταβολισμός της καναγλιφλοζίνης γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω γλυκουρονικής σύζευξης με τη μεσολάβηση της UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης 1A9 (UGT1A9) και της 2B4 (UGT2B4). Η καναγλιφλοζίνη μεταφέρεται μέσω της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Οι επαγωγείς ενζύμων (όπως το υπερικόν το διάτρητο [*Hypericum perforatum*], η ριφαμπικίνη, τα βαρβιτουρικά, η φαινοτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η ριτοναβίρη και η εφαιβιρένζη) ενδέχεται να οδηγήσουν σε μειωμένη έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Μετά από συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων), παρατηρήθηκαν μειώσεις της συστηματικής έκθεσης (περιοχή υπό την καμπύλη, AUC) και της μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) της καναγλιφλοζίνης κατά 51% και 28%. Αυτές οι μειώσεις της έκθεσης στην καναγλιφλοζίνη μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα.

Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας συνδυασμένος επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT και των πρωτεϊνών-μεταφορέων μαζί με την καναγλιφλοζίνη, απαιτείται παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου προκειμένου να αξιολογηθεί ότι η ανταπόκριση στην καναγλιφλοζίνη είναι κατάλληλη. Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT μαζί με την καναγλιφλοζίνη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης σε Vokanamet των 150 mg δις ημερησίως εάν οι ασθενείς ανέχονται ήδη την δις ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 50 mg και χρειάζονται πρόσθετο γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η χολεστυραμίνη μπορεί ενδεχομένως να μειώσει την έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Η χορήγηση της δόσης της καναγλιφλοζίνης πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση δεσμευτικών των χολικών οξέων για την ελαχιστοποίηση της ενδεχόμενης επίδρασης στην απορρόφησή τους.

Μελέτες αλληλεπίδρασης υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης δεν μεταβάλλεται από τη μετφορμίνη, την υδροχλωροθειαζίδη, τα από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), την κυκλοσπορίνη και/ή την προβενεσίδη.

Επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Διγοξίνη

Ο συνδυασμός της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg για διάστημα 7 ημερών με εφάπαξ δόση διγοξίνης 0,5 mg ακολουθούμενος από 0,25 mg ημερησίως για διάστημα 6 ημερών οδήγησε σε 20% αύξηση της AUC και 36% αύξηση της C_{max} της διγοξίνης, γεγονός που πιθανώς οφείλεται σε αναστολή της P-gr. Η καναγλιφλοζίνη έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει την P-gr *in vitro*. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη ή άλλες καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ., διγίτοξίνη) θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Δαβιγατράνη

Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης της καναγλιφλοζίνης (ασθενής αναστολέας της P-gr) στην ετεξιλική δαβιγατράνη (υπόστρωμα της P-gr) δεν έχει μελετηθεί. Καθώς οι συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης μπορεί να αυξηθούν παρουσία καναγλιφλοζίνης, απαιτείται παρακολούθηση (διερεύνηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) όταν η δαβιγατράνη συνδυάζεται με την καναγλιφλοζίνη.

Σιμβαστατίνη

Ο συνδυασμός της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg για διάστημα 6 ημερών με εφάπαξ δόση σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) 40 mg οδήγησε σε 12% αύξηση της AUC και σε 9% αύξηση της C_{max} της σιμβαστατίνης, καθώς και σε 18% αύξηση της AUC και 26% αύξηση της C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης. Οι αυξήσεις της έκθεσης της σιμβαστατίνης και του οξέος της σιμβαστατίνης δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Η αναστολή της BCRP από την καναγλιφλοζίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί στο εντερικό επίπεδο και συνεπώς μπορεί να υπάρξει αυξημένη έκθεση για φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την BCRP, π.χ. ορισμένες στατίνες όπως η ροσουβαστατίνη και ορισμένα αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η καναγλιφλοζίνη σε σταθερή κατάσταση δεν παρουσίασε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μετφορμίνης, των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) της γλιβενκλαμίδης, της παρακεταμόλης, της υδροχλωροθειαζίδης ή της βαρφαρίνης.

Αλληλεπίδραση φαρμάκου/εργαστηριακής δοκιμασίας

1,5-AG δοκιμασία

Αυξήσεις στην απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα με την καναγλιφλοζίνη μπορεί να μειώσουν ψευδώς τα επίπεδα της 1,5-ανυδρογλυκιτόλης (1,5-AG) και να κάνουν τις τιμές της 1,5-AG μη αξιόπιστες για την εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Επομένως, οι δοκιμασίες 1,5-AG δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που λαμβάνουν Vokanamet. Για περισσότερη λεπτομέρεια, είναι προτιμότερο να επικοινωνήσετε με τον συγκεκριμένο παρασκευαστή της 1,5-AG δοκιμασίας.

METFORMINΗ

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Οινόπνευμα

Υφίσταται αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης σε περίπτωση οξείας δηλητηρίασης από οινόπνευμα (κυρίως σε κατάσταση νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας) καθώς το Vokanamet περιέχει μετφορμίνη ως δραστική ουσία (βλέπε παράγραφο 4.4). Η κατανάλωση οινοπνεύματος και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οινόπνευμα θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές εξετάσεις μπορεί να επιφέρει νεφρική ανεπάρκεια, οδηγώντας σε συσσώρευση μετφορμίνης και κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Ως εκ τούτου, το Vokanamet πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη χρονική στιγμή της εξέτασης και να ξεκινάει εκ νέου τουλάχιστον 48 ώρες κατόπιν αυτής και μόνο αφότου επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και διαπιστωθεί ότι είναι φυσιολογική (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα

Τα κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται μέσω των νεφρικών σωληναρίων (π.χ., σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη μετφορμίνη μέσω ανταγωνισμού για κοινά νεφρικά σωληναριακά συστήματα μεταφοράς. Μία μελέτη που διεξήχθη σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη, χορηγούμενη σε δόση 400 mg δις ημερησίως, αύξησε την AUC της μετφορμίνης κατά 50% και τη C_{max} κατά 81%. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου, η αναπροσαρμογή της δόσης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας και οι αλλαγές της διαβητικής θεραπείας κατά τη συγχορήγηση κατιονικών φαρμακευτικών προϊόντων που απεκκρίνονται μέσω των νεφρικών σωληναρίων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (που χορηγούνται μέσω συστηματικών και τοπικών οδών), οι β -2 αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται και να διενεργούνται πιο συχνοί έλεγχοι της γλυκόζης αίματος, κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα σαν αυτά. Εάν είναι αναγκαίο, η δόση των φαρμακευτικών προϊόντων μείωσης της γλυκόζης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Λόγω της δυνατότητάς τους να μειώνουν τη νεφρική λειτουργία, τα διουρητικά (κυρίως τα διουρητικά της αγκύλης) μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης που σχετίζεται με τη μετφορμίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση της καναγλιφλοζίνης μεμονωμένα ή του Vokanamet σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα με καναγλιφλοζίνη έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της μετφορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα με μετφορμίνη δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή του κυήματος, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Vokanamet δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με Vokanamet πρέπει να διακόπτεται.

Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε θηλάζοντα ζώα με συνδυασμό των δραστικών ουσιών του Vokanamet. Δεν είναι γνωστό εάν η καναγλιφλοζίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της καναγλιφλοζίνης/των μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά επαγόμενες επιδράσεις σε θηλάζοντες νεογνήτους και νεαρούς αρουραίους που εκτέθηκαν σε καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 5.3). Η μετφορμίνη απεκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογνήτα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η επίδραση του Vokanamet στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχει μελετηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης ή της μετφορμίνης στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Vokanamet δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Vokanamet χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή σε κάποιο εκκριταγωγό της ινσουλίνης, καθώς και για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου, όπως η ζάλη θέσης (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

KANAΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε σε 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 5.151 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Επίσης, διεξήχθη μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2 διάρκειας 18 εβδομάδων με χορήγηση δόσης δις ημερησίως (καναγλιφλοζίνη 50 mg ή 150 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη 500 mg) σε 279 ασθενείς, στην οποία 186 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη.

Η κύρια αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανοχής διεξήχθη σε μία συγκεντρωτική ανάλυση (N=2.313) τεσσάρων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων (μονοθεραπεία και επιπρόσθετη θεραπεία σε μετορμίνη, μετορμίνη και μία σουλφονουρία, και μετορμίνη και πιογλιταζόνη). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή μία σουλφονουρία, αιδοιοκολπική καντιντίαση, ουρολοίμωξη και πολουρία ή πολλακιουρία (δηλ., συχνουρία). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή σε ποσοστό $\geq 0,5\%$ του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε αυτές τις μελέτες ήταν η αιδοιοκολπική καντιντίαση (0,7% των γυναικών ασθενών) και η βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα (0,5% των ανδρών ασθενών). Επιπρόσθετες αναλύσεις της ασφάλειας (συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων δεδομένων) διεξήχθησαν σε δεδομένα από ολόκληρο το πρόγραμμα της καναγλιφλοζίνης (ελεγχόμενες με εικονικό και δραστικό παράγοντα μελέτες) για την αξιολόγηση των αναφερόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων προκειμένου να προσδιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε πίνακα 1) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Συγκεντρωτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα 1 βασίζονται στη συγκεντρωτική ανάλυση των τεσσάρων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων (n=2.313) που περιγράφονται παραπάνω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την παγκόσμια κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης συμπεριλαμβάνονται επίσης σε αυτόν τον πίνακα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω ταξινομούνται κατά συχνότητα και κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με τη χρήση της παρακάτω σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών (MedDRA) από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες^a και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
πολύ συχνές	Υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουρία
όχι συχνές	Αφυδάτωση*
σπάνιες	Διαβητική κετοξέωση**
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
όχι συχνές	Ζάλη θέσης*, Συγκοπή*
Αγγειακές διαταραχές	
όχι συχνές	Υπόταση*, Ορθοστατική υπόταση*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
συχνές	Δυσκοιλιότητα, Δίψα ^b , Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
όχι συχνές	Εξάνθημα ^γ , Κνίδωση
μη γνωστές	Αγγειοοίδημα ^δ
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
όχι συχνές	Κάταγμα οστών ^ε
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
συχνές	Πολουρία ή Πολλακιουρία ^{στ} , Ουρολοίμωξη (πυελονεφρίτιδα και ουροσήψη έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία)
όχι συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια (κυρίως στο πλαίσιο μείωσης του όγκου)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
πολύ συχνές	Αιδοιοκολπική καντιντίαση ^{**ζ}
συχνές	Βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα ^{**η}
Παρακλινικές εξετάσεις	
συχνές	Δυσλιπιδαιμία ^θ , Αυξημένος αιματοκρίτης ^{**ι}
όχι συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^{**κ} , Αυξημένη ουρία αίματος ^{**λ} , Αυξημένο κάλιο αίματος ^{**μ} , Αυξημένα φωσφορικά αίματος ^ν

* Συσχετίζεται με μείωση του όγκου, βλέπε παράγραφο 4.4.

** Βλέπε παράγραφο 4.4.

^α Τα προφίλ των δεδομένων για την ασφάλεια από επιμέρους κύριες μελέτες (συμπεριλαμβάνονται οι μελέτες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, ηλικιωμένους ασθενείς [≥ 55 ετών έως ≤ 80 ετών] και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων) ήταν γενικά σε συμφωνία με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον παρόντα πίνακα.

^β Η δίαιτα περιλαμβάνει τους όρους δίαιτα, ξηροστομία και πολυδιψία.

^γ Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους όρους ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδωβατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φυλκταινώδες εξάνθημα και κυστικό εξάνθημα.

^δ Βασίζεται στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης.

^ε Κάταγμα οστών αναφέρθηκε σε 0,7% και 0,6% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,3 % για το εικονικό φάρμακο. Βλέπε παράγραφο κάταγμα οστών παρακάτω για πρόσθετη πληροφόρηση.

^{στ} Η πολουρία ή η πολλακιουρία περιλαμβάνουν του όρους πολουρία, πολλακιουρία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία και αύξηση της παραγωγής ούρων.

^ζ Η αιδοιοκολπική καντιντίαση περιλαμβάνει τους όρους αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπική μυκωτική λοίμωξη, αιδοιοκολπίτιδα, λοίμωξη του κόλπου και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.

^η Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα περιλαμβάνουν τους όρους βαλανίτιδα, βαλανοποσθίτιδα, βαλανίτιδα από κάντιντα και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.

^θ Οι μέσες ποσοστιαίες αυξήσεις από την τιμή αναφοράς για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν ολική χοληστερόλη 3,4% και 5,2% έναντι 0,9%, HDL-χοληστερόλη 9,4% και 10,3% έναντι 4,0%, LDL-χοληστερόλη 5,7% και 9,3% έναντι 1,3%, μη-HDL-χοληστερόλη 2,2% και 4,4% έναντι 0,7%, τριγλυκερίδια 2,4% και 0,0% έναντι 7,6%.

^ι Οι μέσες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στον αιματοκρίτη ήταν 2,4% και 2,5% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,0% για το εικονικό φάρμακο.

^κ Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στην κρεατινίνη ήταν 2,8% και 4,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,5 % για το εικονικό φάρμακο.

^λ Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο άζωτο ουρίας αίματος ήταν 17,1% και 18,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 2,7% για το εικονικό φάρμακο.

^μ Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο κάλιο αίματος ήταν 0,5% και 1,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,6% για το εικονικό φάρμακο.

^ν Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στα φωσφορικά ορού ήταν 3,6% και 5,1% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,5% για το εικονικό φάρμακο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με μείωση του όγκου

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των τεσσάρων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων, η επίπτωση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση, αφυδάτωση και συγκοπή) ήταν 1,2% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg, 1,3% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,1% για το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση κατά τη θεραπεία με την καναγλιφλοζίνη στις δύο ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες ήταν παρόμοια με εκείνη των συγκριτικών φαρμάκων.

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη, στην οποία οι ασθενείς ήταν γενικά μεγαλύτερης ηλικίας με υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών από διαβήτη, οι συχνότερες εμφανίσεις ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου ήταν 2,8% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg, 4,6% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,9% με το εικονικό φάρμακο.

Για την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, διεξήχθη μία μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση (N=9.439) σε ασθενείς από οκτώ ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3, στις οποίες συμπεριλήφθησαν και οι δύο δόσεις της καναγλιφλοζίνης. Σε αυτή τη συγκεντρωτική ανάλυση, οι ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά της αγκύλης, οι ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR 30 ml/min/1,73 m² έως < 60 ml/min/1,73 m², και οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών παρουσίασαν γενικά υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Για τους ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά της αγκύλης, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 3,2% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,8% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg έναντι 4,7% στην ομάδα ελέγχου. Για τους ασθενείς με τιμή αναφοράς eGFR 30 ml/min/1,73 m² έως < 60 ml/min/1,73 m², ή CrCl 30 έως < 60 ml/min, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 4,8% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,1% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου. Στους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 4,9% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,7% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη και τη μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση, οι διακοπές λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου δεν αυξήθηκαν με την καναγλιφλοζίνη.

Υπογλυκαιμία κατά την επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλή (περίπου 4%) μεταξύ των ομάδων θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, όταν χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη. Κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης σε θεραπεία με ινσουλίνη, παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία στο 49,3%, 48,2%, και 36,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, ενώ σοβαρή υπογλυκαιμία εμφανίστηκε στο 1,8%, 2,7%, και 2,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης σε θεραπεία με μία σουλφονουλουρία, παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία στο 4,1%, 12,5%, και 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Αναφέρθηκε αιδοιοκολπική καντιντίαση (συμπεριλαμβανομένης της αιδοιοκολπίτιδας και της αιδοιοκολπικής μυκωτικής λοίμωξης) στο 10,4% και 11,4% των γυναικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 3,2% των γυναικών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αναφορές αιδοιοκολπικής καντιντίαςης έγιναν κατά τους πρώτους τέσσερις μήνες της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη. Μεταξύ των γυναικών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 2,3% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Συνολικά, το 0,7% όλων των γυναικών ασθενών διέκοψαν την καναγλιφλοζίνη λόγω αιδοιοκολπικής καντιντίαςης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Βαλανίτιδα από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδα αναφέρθηκαν στο 4,2% και 3,7% των ανδρών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,6% των ανδρών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ανδρών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 0,9% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Συνολικά, το 0,5% των ανδρών ασθενών διέκοψαν την καναγλιφλοζίνη λόγω βαλανίτιδας από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδας. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φίμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε περιτομή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ουρολοιμώξεις

Ουρολοιμώξεις αναφέρθηκαν συχνότερα για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg (5,9% έναντι 4,3%, αντίστοιχα) σε σχέση με 4,0% με το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριες, χωρίς αύξηση της εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων

ενεργειών. Οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε καθιερωμένες θεραπείες συνεχίζοντας τη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

Κατάγμα οστών

Σε μία καρδιαγγειακή μελέτη 4.327 ασθενών με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, τα ποσοστά εμφάνισης κατάγματος οστών ήταν 1,6, 1,6 και 1,1 ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης σε 100 mg καναγλιφλοζίνης, 300 mg καναγλιφλοζίνης και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, με τη διαφορά στα κατάγματα να παρουσιάζεται αρχικά εντός των πρώτων 26 εβδομάδων θεραπείας. Σε άλλες μελέτες διαβήτη τύπου 2 με καναγλιφλοζίνη, όπου συμμετείχε ένας γενικός πληθυσμός περίπου 5.800 διαβητικών ασθενών, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Έπειτα από 104 εβδομάδες θεραπείας, η καναγλιφλοζίνη δεν επηρέασε δυσμενώς την οστική πυκνότητα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση οκτώ ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο και με δραστικό παράγοντα μελετών, το προφίλ ασφάλειας της καναγλιφλοζίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν γενικά σε συμφωνία με αυτό των νεότερων ασθενών. Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (όπως ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με συχνότητες εμφάνισης 4,9%, 8,7%, και 2,6% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 300 mg και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Μειώσεις του eGFR (-3,6% και -5,2%) αναφέρθηκαν με την καναγλιφλοζίνη 100 mg και την καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (-3,0%) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μετφορμίνη

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται ανά οργανικό σύστημα και ανά κατηγορία συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη ως μονοθεραπεία και δεν παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη. Οι κατηγορίες συχνότητας βασίζονται στις διαθέσιμες πληροφορίες από την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της μετφορμίνης.

Πίνακας 2: Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με μετφορμίνη που διαπιστώθηκαν από δεδομένα κλινικών μελετών και μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
πολύ σπάνιες	Γαλακτική οξέωση, Ανεπάρκεια βιταμίνης B ₁₂ ^α
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
συχνές	Διαταραχή γεύσης
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
πολύ συχνές	Συμπτώματα από το γαστρεντερικό ^β
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
πολύ σπάνιες	Ερύθημα, Κνησμός, Κνίδωση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
πολύ σπάνιες	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, Ηπατίτιδα

^α Η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη έχει συσχετιστεί με μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B₁₂, η οποία πολύ σπάνια μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ (π.χ., μεγαλοβλαστική αναιμία).

^β Συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης παρουσιάζονται πιο συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας και στις περισσότερες περιπτώσεις αποδράμουν αυτόματα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της

υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Καναγλιφλοζίνη

Οι εφάπαξ δόσεις καναγλιφλοζίνης έως 1.600 mg σε υγιή άτομα και καναγλιφλοζίνης 300 mg δις ημερησίως για διάστημα 12 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ήταν γενικά καλά ανεκτές.

Μετορμίνη

Δεν έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία με δόσεις υδροχλωρικής μετορμίνης έως και 85 g, αν και υπό τέτοιες συνθήκες έχει παρατηρηθεί γαλακτική οξέωση. Η υψηλή υπερδοσολογία με μετορμίνη ή με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετορμίνης είναι η αιμοδιύλιση.

Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Vokanamet είναι εύλογο να εφαρμοστούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, π.χ., απομάκρυνση του μη απορροφημένου υλικού από το γαστρεντερικό σωλήνα, εφαρμογή κλινικής παρακολούθησης και λήψη κλινικών μέτρων όπως υποδεικνύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετορμίνης είναι η αιμοδιύλιση. Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας αιμοδιύλισης 4 ωρών ήταν αμελητέα. Δεν αναμένεται απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω περιτοναιοδιύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το διαβήτη, συνδυασμοί από στόματος φαρμάκων μείωσης της γλυκόζης αίματος. Κωδικός ATC: A10BD16.

Μηχανισμός δράσης

Το Vokanamet συνδυάζει δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης με διαφορετικούς και συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: την καναγλιφλοζίνη, έναν αναστολέα του μεταφορέα SGLT2 και την υδροχλωρική μετορμίνη, μέλος της κατηγορίας των διγουανιδών.

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Ο μεταφορέας SGLT2, που εκφράζεται στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια, είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία της επαναπορρόφησης της διηθημένης γλυκόζης από το σωληναριακό αυλό. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με διαβήτη παρουσιάζουν αυξημένη νεφρική επαναπορρόφηση της γλυκόζης που μπορεί να συμβάλει σε εμμένουσες αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος. Η καναγλιφλοζίνη είναι ένας από στόματος χορηγούμενος δραστικός αναστολέας του SGLT2. Με την αναστολή του SGLT2, η καναγλιφλοζίνη μειώνει την επαναπορρόφηση της διηθημένης γλυκόζης, μειώνει το νεφρικό σιρό για τη γλυκόζη (RT_G) και, ως εκ τούτου, αυξάνει την UGE, μειώνοντας τις αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα μέσω αυτού του ανεξάρτητου από την ινσουλίνη μηχανισμού σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η αυξημένη UGE με την αναστολή του SGLT2 μεταφράζεται επίσης σε οσμωτική διούρηση, με τη διουρητική επίδραση να οδηγεί σε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Η αύξηση της UGE οδηγεί σε απώλεια θερμίδων και, ως εκ τούτου,

στη μείωση του σωματικού βάρους, όπως έχει καταδειχθεί σε μελέτες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η δράση της καναγλιφλοζίνης ως προς την αύξηση της UGE και την άμεση μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ινσουλίνης. Σε κλινικές μελέτες με καναγλιφλοζίνη έχει παρατηρηθεί βελτίωση της αξιολόγησης του ομοιοστατικού μοντέλου λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA β-κύτταρα) και βελτίωση της ανταπόκρισης της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα σε μία δοκιμασία πρόκλησης μεικτού γεύματος.

Σε μελέτες φάσης 3, η προγευματική χορήγηση καναγλιφλοζίνης 300 mg άπαξ ημερησίως παρείχε μεγαλύτερη μείωση της μετεγευματικής διακύμανσης της γλυκόζης από αυτή που παρατηρήθηκε με την άπαξ ημερησίως δόση των 100 mg. Αυτή η επίδραση που παρατηρείται σε δόση καναγλιφλοζίνης 300 mg μπορεί, εν μέρει, να οφείλεται στην τοπική αναστολή του εντερικού SGLT1 (ένας σημαντικός εντερικός μεταφορέας της γλυκόζης) που σχετίζεται με παροδικά υψηλές συγκεντρώσεις καναγλιφλοζίνης στον εντερικό αυλό πριν από την απορρόφηση του φαρμακευτικού προϊόντος (η καναγλιφλοζίνη είναι ένας ασθενής αναστολέας του μεταφορέα SGLT1). Μελέτες δεν έχουν δείξει δυσασπορόφηση της γλυκόζης με την καναγλιφλοζίνη.

METFORMINE

Η μετφορμίνη είναι μία διγουανίδη με αντιυπεργλυκαιμικές δράσεις, που μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και, ως εκ τούτου, δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- μέσω μείωσης της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης αναστέλλοντας τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση
- στους μύες, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης
- και επιβραδύνοντας την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση γλυκογόνου δρώντας επί της συνθετάσης του γλυκογόνου. Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς των μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης GLUT-1 και GLUT-4.

Στους ανθρώπους, ανεξάρτητα από τη δράση της στη γλυκαιμία, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει αποδειχθεί με θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η μετφορμίνη μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και των τριγλυκεριδίων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης

Μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών από στόματος δόσεων καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες μειώσεις του RT_G και αυξήσεις της UGE. Με αρχική τιμή RT_G περίπου 13 mmol/l, η μέγιστη καταστολή του 24-ωρου μέσου RT_G παρατηρήθηκε με την ημερήσια δόση των 300 mg σε περίπου 4 mmol/l έως 5 mmol/l σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε μελέτες φάσης 1, γεγονός που υποδηλώνει χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης επαγόμενης από τη θεραπεία υπογλυκαιμίας. Οι μειώσεις του RT_G οδήγησαν σε αυξημένη UGE σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία είτε με 100 mg είτε με 300 mg άπαξ ημερησίως καναγλιφλοζίνης στο εύρος από 77 g/ημέρα έως 119 g/ημέρα σε όλες τις μελέτες φάσης 1. Η UGE που παρατηρήθηκε μεταφράζεται σε απώλεια 308 kcal/ημέρα έως 476 kcal/ημέρα. Οι μειώσεις του RT_G και οι αυξήσεις της UGE διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου χορήγησης δόσεων 26 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Παρατηρήθηκαν μέτριες αυξήσεις (γενικά < 400 ml έως 500 ml) του ημερήσιου όγκου ούρων, οι οποίες μειώθηκαν σε διάστημα αρκετών ημερών χορήγησης της δόσης. Η απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα αυξήθηκε παροδικά με την καναγλιφλοζίνη (αυξήθηκε κατά 19% σε σύγκριση με τη τιμή αναφοράς την ημέρα 1 και στη συνέχεια μειώθηκε σε 6% την ημέρα 2 και 1%

την ημέρα 13). Αυτό συνοδεύτηκε από διατηρούμενη μείωση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό περίπου κατά 20%.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας με το Vokanamet. Ωστόσο, η βιοϊσοδυναμία του Vokanamet με την καναγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη συγχορηγούμενων ως ξεχωριστά δισκία καταδείχθηκε σε υγιή άτομα.

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Συνολικά 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε εννέα διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες της κλινικής αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας που διεξήχθησαν για την αξιολόγηση των επιδράσεων της καναγλιφλοζίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων 5.151 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με καναγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Η φυλετική κατανομή των ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη ήταν 72% Λευκοί, 16% Ασιάτες, 4% Μαύροι και 8% άλλες ομάδες. Το 16% των ασθενών ήταν Ισπανόφωνοι. Το 58% περίπου των ασθενών ήταν άνδρες. Η συνολική μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 59,6 έτη (εύρος 21 έτη έως 96 έτη), εκ των οποίων 3.082 ασθενείς ήταν ≥ 65 ετών και 510 ασθενείς ήταν ≥ 75 ετών. Το 58% των ασθενών είχαν δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ≥ 30 kg/m².

Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

Η καναγλιφλοζίνη μελετήθηκε ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη, διπλή θεραπεία με μία σουλφονουλουρία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία, τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη, καθώς και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη και ως μονοθεραπεία (πίνακας 3). Σε γενικές γραμμές, η καναγλιφλοζίνη παρήγαγε κλινικά και στατιστικά σημαντικά ($p < 0,001$) αποτελέσματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ως προς το γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}), του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν HbA_{1c} $< 7\%$, της μεταβολής από την τιμή αναφοράς της γλυκόζης πλάσματος σε κατάσταση νηστείας (FPG), και της μεταγευματικής γλυκόζης στις 2 ώρες (PPG). Επίσης, παρατηρήθηκαν μειώσεις του σωματικού βάρους και της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες^a

Διπλή θεραπεία με μετφορμίνη (26 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη		Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA _{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,94	7,95	7,96
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,79	-0,94	-0,17
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,62 ^β (-0,76, -0,48)	-0,77 ^β (-0,91, -0,64)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA _{1c} < 7%	45,5 ^β	57,8 ^β	29,8
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	88,7	85,4	86,7
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-3,7	-4,2	-1,2
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,5 ^β (-3,1, -1,9)	-2,9 ^β (-3,5, -2,3)	N/A ^γ

Τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονυλουρία (26 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη και σουλφονυλουρία		Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη και σουλφονυλουρία (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,13	8,13	8,12
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,85	-1,06	-0,13
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,71 ^β (-0,90, -0,52)	-0,92 ^β (-1,11, -0,73)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	43,2 ^β	56,6 ^β	18,0
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	93,5	93,5	90,8
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,1	-2,6	-0,7
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-1,4 ^β (-2,1, -0,7)	-2,0 ^β (-2,7, -1,3)	N/A ^γ
Επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη^δ (18 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + ινσουλίνη		Εικονικό φάρμακο + ινσουλίνη (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,33	8,27	8,20
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,63	-0,72	0,01
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,65 ^β (-0,73, -0,56)	-0,73 ^β (-0,82, -0,65)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	19,8 ^β	24,7 ^β	7,7
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	96,9	96,7	97,7
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,8	-2,3	0,1
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (97.5% CI)	-1,9 ^β (-2.2, -1.5)	-2,4 ^β (-2.8, -2.0)	N/A ^γ

^α Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης.

^β $p < 0,001$ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

^γ Δεν εφαρμόζεται.

^δ Η καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη (με ή χωρίς άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη).

Επιπλέον των μελετών που παρουσιάστηκαν παραπάνω, η αντιγλυκαιμική αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε σε μία υπομελέτη διπλής θεραπείας διάρκειας 18 εβδομάδων με μία σουλφονουλουρία και μία τριπλή θεραπεία διάρκειας 26 εβδομάδων με μετφορμίνη και πιогλιταζόνη ήταν γενικά συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες.

Μία ειδική μελέτη κατέδειξε ότι η συγχορήγηση της καναγλιφλοζίνης 50 mg και 150 mg δις ημερησίως ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη επέφερε κλινικά και στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στο γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης της HbA_{1c}, του ποσοστού ασθενών που επιτυγχάνουν HbA_{1c} < 7%, μεταβολή από την τιμή αναφοράς FPG και σε μειώσεις του σωματικού βάρους, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της καναγλιφλοζίνης με δόση δύο φορές ημερησίως^α

	Καναγλιφλοζίνη		Εικονικό φάρμακο (N=93)
	50 mg δύο φορές ημερησίως (N=93)	150 mg δύο φορές ημερησίως (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,63	7,53	7,66
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,45	-0,61	-0,01
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,44 ^B (-0,637, -0,251)	-0,60 ^B (-0,792, -0,407)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	47,8 ^δ	57,1 ^B	31,5
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	90,59	90,44	90,37
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,8	-3,2	-0,6
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,2 ^B (-3,1, -1,3)	-2,6 ^B (-3,5, -1,7)	N/A ^γ

^α Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη.

^β p<0,001 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

^γ Δεν εφαρμόζεται.

^δ p=0,013 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες

Η καναγλιφλοζίνη συγκρίθηκε με τη γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη και συγκρίθηκε με τη σιταγλιπτίνη ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία (πίνακας 5). Η άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη οδήγησε σε παρόμοιες μειώσεις της HbA_{1c} από την τιμή αναφοράς και η δόση των 300 mg οδήγησε σε ανώτερες (p < 0,05) μειώσεις της HbA_{1c} σε σχέση με τη γλιμεπιρίδη, επιδεικνύοντας έτσι μη κατώτερη.

Ένα χαμηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg (5,6%) και άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg (4,9%) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο/συμβάν υπογλυκαιμίας στο διάστημα των 52 εβδομάδων θεραπείας σε σχέση με την ομάδα που αντιμετωπίστηκε με γλιμεπιρίδη (34,2%). Σε μια μελέτη σύγκρισης της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg με τη σιταγλιπτίνη 100 mg σε τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία, η καναγλιφλοζίνη επέδειξε μη κατώτερη (p < 0,05) και ανώτερη (p < 0,05) μείωση της HbA_{1c} σε σχέση με τη σιταγλιπτίνη. Η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων/συμβάντων υπογλυκαιμίας με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και τη σιταγλιπτίνη 100 mg ήταν 40,7% και 43,2%, αντίστοιχα. Επίσης παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις του σωματικού βάρους και μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση και με τη γλιμεπιρίδη και με τη σιταγλιπτίνη.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες^α

Σύγκριση με γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη (52 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη		Γλιμεπιρίδη (τιτλοποιημένη) + μετφορμίνη (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,78	7,79	7,83
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,82	-0,93	-0,81

Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,01 ^β (-0,11, 0,09)	-0,12 ^β (-0,22, -0,02)	N/A ^γ
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	86,8	86,6	86,6
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-4,2	-4,7	1,0
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-5,2 ^β (-5,7, -4,7)	-5,7 ^β (-6,2, -5,1)	N/A ^γ
Σύγκριση με σιταγλιπτίνη ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (52 εβδομάδες)			
	Καναγλιφλοζίνη 300 mg + μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (N=377)	Σιταγλιπτίνη 100 mg + μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (N=378)	
HbA_{1c} (%)			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,12	8,13	
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,03	-0,66	
Διαφορά από τη σιταγλιπτίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,37 ^β (-0,50, -0,25)	N/A ^γ	
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3	
Σωματικό βάρος			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	87,6	89,6	
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,5	0,3	
Διαφορά από τη σιταγλιπτίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,8 ^δ (-3,3, -2,2)	N/A ^γ	

^α Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης.

^β p < 0,05.

^γ Δεν εφαρμόζεται.

^δ p < 0,001.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε δύο μελέτες που διεξήχθησαν σε ειδικούς πληθυσμούς (ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου) η καναγλιφλοζίνη προστέθηκε στις τρέχουσες θεραπείες σταθερών δόσεων των ασθενών για την αντιμετώπιση του διαβήτη (δίαιτα, μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Συνολικά 714 ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών έως ≤ 80 ετών (227 ασθενείς ηλικίας 65 έως < 75 και 46 ασθενείς ηλικίας 75 ετών έως ≤ 80 ετών) με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό την τρέχουσα αντιδιαβητική θεραπεία (φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης και/ή δίαιτα και άσκηση) συμμετείχαν σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές (p < 0,001) μεταβολές της HbA_{1c} από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο -0,57% και -0,70% για τα άπαξ ημερησίως χορηγούμενα 100 mg και άπαξ ημερησίως χορηγούμενα 300 mg, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η χορήγηση καναγλιφλοζίνης ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ένα ή δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης οδήγησε σε μέσες μεταβολές της FPG από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο από -1,2 mmol/l έως -1,9 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και από -1,9 mmol/l έως -2,4 mmol/l για την άπαξ ημερησίως

χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα. Αυτές οι μειώσεις διατηρήθηκαν καθ' όλη την περίοδο θεραπείας και σχεδόν μεγιστοποιήθηκαν μετά την πρώτη ημέρα της θεραπείας.

Μεταγευματική γλυκόζη

Με τη χρήση δοκιμασίας πρόκλησης μεικτού γεύματος, η καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ένα ή δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης μείωσε τη μεταγευματική γλυκόζη από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά -1,5 mmol/l έως -2,7 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και κατά -2,1 mmol/l έως -3,5 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 300 mg, αντίστοιχα, λόγω των μειώσεων των συγκεντρώσεων της προγευματικής γλυκόζης και της μειωμένης μεταγευματικής διακύμανσης της γλυκόζης.

Σωματικό βάρος

Η άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία σε διπλή ή τριπλή θεραπεία σε μετφορμίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό του σωματικού βάρους στις 26 εβδομάδες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Σε δύο ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες σύγκρισης της καναγλιφλοζίνης με τη γλιμεπιρίδη και τη σιταγλιπτίνη, διάρκειας 52 εβδομάδων, οι διατηρούμενες και στατιστικά σημαντικές μέσες μειώσεις στο ποσοστό του σωματικού βάρους για την καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη ήταν -4,2% και -4,7% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το συνδυασμό γλιμεπιρίδης και μετφορμίνης (1,0%) και -2,5% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σουλφονουρία σε σύγκριση με τη σιταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σουλφονουρία (0,3%).

Μία υποομάδα ασθενών (N=208) από την ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη διπλής θεραπείας με μετφορμίνη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διπλής ενέργειας απορροφησιμετρία ακτίνων X (DXA) και αξονική τομογραφία κοιλίας (CT) για την αξιολόγηση της σύστασης σώματος, έδειξε ότι περίπου τα δύο τρίτα της απώλειας σωματικού βάρους με την καναγλιφλοζίνη οφείλονταν σε απώλεια λιπώδους ιστού, με παρόμοια απώλεια στις ποσότητες σπλαχνικού και κοιλιακού υποδόριου λίπους. Διακόσιοι έντεκα (211) ασθενείς από την κλινική μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς συμμετείχαν σε μία υπομελέτη σύστασης σώματος χρησιμοποιώντας ανάλυση της σύστασης σώματος με DXA. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι περίπου τα δύο τρίτα της απώλειας σωματικού βάρους που σχετίζεται με την καναγλιφλοζίνη οφείλονταν σε απώλεια λιπώδους ιστού σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές της οστικής πυκνότητας στις σπογγώδεις και φλοιώδεις περιοχές.

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Διεξήχθη μία προκαθορισμένη ενδιάμεση μετα-ανάλυση των αξιολογημένων μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων στις κλινικές μελέτες φάσης 2 και 3 σε 9.632 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 4.327 ασθενών (44,9%) με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενών υπό υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι συμμετέχουν σε μία υπό εξέλιξη καρδιαγγειακή μελέτη. Ο λόγος κινδύνου για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο (ο χρόνος έως την εκδήλωση συμβάντος θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και ασταθούς στηθάγχης για την οποία απαιτείται νοσηλεία) για την καναγλιφλοζίνη (και οι δύο δόσεις συγκεντρωτικά) έναντι των συγκριτικών δραστικών παραγόντων και του εικονικού φαρμάκου συνδυαστικά ήταν 0,91 (95% CI: 0,68, 1,22), Ως εκ τούτου, δεν υπήρξε ένδειξη αύξησης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων με την καναγλιφλοζίνη σε σχέση με τα φάρμακα σύγκρισης. Οι αναλογίες κινδύνου για τις άπαξ ημερησίως χορηγούμενες δόσεις καναγλιφλοζίνης των 100 mg και 300 mg ήταν παρόμοιες.

Αρτηριακή πίεση

Σε ανάλυση τεσσάρων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών (N=2.313) διάρκειας 26 εβδομάδων, η θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg οδήγησε σε μέσες μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης -3,9 mmHg και -5,3 mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,1 mmHg) και σε μία μικρότερη επίδραση στη διαστολική αρτηριακή πίεση με μέσες μεταβολές για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη

καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg της τάξεως των -2,1 mmHg και -2,5 mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,3 mmHg). Δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη μεταβολή του καρδιακού ρυθμού.

Ασθενείς με τιμή αναφοράς HbA_{1c} > 10% έως ≤ 12%

Μία υπομελέτη ασθενών με τιμή αναφοράς HbA_{1c} > 10% έως ≤ 12% με την καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία οδήγησε σε μειώσεις της HbA_{1c} από την τιμή αναφοράς (μη προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο) κατά -2,13% και -2,56% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα.

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Η προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη (UKPDS) τεκμηρίωσε το μακροχρόνιο όφελος της εντατικής ρύθμισης της γλυκόζης αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για υπέρβαρους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη μετά από αποτυχία της δίαιτας μεμονωμένα έδειξε:

- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το διαβήτη επιπλοκή στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη) *έναντι* της δίαιτας μεμονωμένα (43,3 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p=0,0023$, και *έναντι* του συνδυασμού των ομάδων υπό μονοθεραπεία με σουλφονουλουρία και ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη), $p=0,0034$
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το διαβήτη θνησιμότητα: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μεμονωμένα 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, $p=0,017$
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου της συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη *έναντι* της δίαιτας μεμονωμένα 20,6 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, ($p=0,011$), και *έναντι* του συνδυασμού των ομάδων υπό μονοθεραπεία με σουλφονουλουρία και ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ($p=0,021$)
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μεμονωμένα 18 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, $p=0,01$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Vokanamet σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

VOKANAMET

Μελέτες βιοϊσοδυναμίας σε υγιή άτομα κατέδειξαν ότι τα δισκία συνδυασμού Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg, και 150 mg/1.000 mg είναι βιοϊσοδύναμα με τη συγχορήγηση των αντίστοιχων δόσεων καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως μεμονωμένα δισκία.

Η χορήγηση του Vokanamet 150 mg/1.000 mg με τροφή δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής έκθεσης στην καναγλιφλοζίνη. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην AUC της μετφορμίνης, ωστόσο, η μέση μέγιστη συγκέντρωση της μετφορμίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 16% όταν χορηγήθηκε με τροφή. Καθυστέρηση του χρόνου έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατηρήθηκε και για τα δύο συστατικά (2 ώρες για την καναγλιφλοζίνη και 1 ώρα για τη μετφορμίνη) σε συνθήκες σίτισης. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Καθώς η μετφορμίνη συνιστάται να χορηγείται μαζί με ένα γεύμα για τη μείωση της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό, συνιστάται το Vokanamet να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα για τη μείωση της γαστρεντερικής δυσανεξίας που σχετίζεται με τη μετφορμίνη.

ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης είναι ουσιαστικά παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 100 mg και 300 mg σε υγιή άτομα, η καναγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (διάμεση τιμή T_{max}) να παρατηρούνται σε 1 με 2 ώρες μετά τη δόση. Η C_{max} και η AUC της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά τρόπο ανάλογο της δόσης από τα 50 mg έως τα 300 mg. Η φαινομενική τελική ημίσεια ζωής ($t_{1/2}$) (εκφράζεται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση) ήταν $10,6 \pm 2,13$ ώρες και $13,1 \pm 3,28$ ώρες για τις δόσεις των 100 mg και των 300 mg, αντίστοιχα. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από 4 έως 5 ημέρες με άπαξ ημερησίως χορήγηση καναγλιφλοζίνης 100 mg έως 300 mg. Η καναγλιφλοζίνη δεν παρουσιάζει χρονο-εξαρτώμενη φαρμακοκινητική και συσσωρεύτηκε στο πλάσμα σε ποσοστό έως και 36% μετά από πολλαπλές δόσεις των 100 mg και 300 mg.

Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καναγλιφλοζίνης είναι περίπου 65%. Η συγχορήγηση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά με καναγλιφλοζίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης και, ως εκ τούτου, η καναγλιφλοζίνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) της καναγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε υγιή άτομα ήταν 119 λίτρα, γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η καναγλιφλοζίνη συνδέεται σε εκτεταμένο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (99%) και ιδιαίτερα στη λευκωματίνη. Η σύνδεση με πρωτεΐνες είναι ανεξάρτητη από τις συγκεντρώσεις της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα. Η σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Βιομετασχηματισμός

Η Ο-γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός αποβολής της καναγλιφλοζίνης, η οποία υφίσταται γλυκουρονιδίωση κυρίως από το UGT1A9 και το UGT2B4 σε δύο ανενεργούς μεταβολίτες Ο-γλυκουρονιδίου. Ο μεσολαβούμενος από το CYP3A4 (οξειδωτικός) μεταβολισμός της καναγλιφλοζίνης είναι ελάχιστος (περίπου 7%) στους ανθρώπους.

Σε μελέτες *in vitro*, η καναγλιφλοζίνη δεν ανέστειλε τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ή CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ούτε επήγαγε τα CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από τις θεραπευτικές. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στο CYP3A4 *in vivo* (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από στόματος [^{14}C] χορήγηση δόσης καναγλιφλοζίνης σε υγιή άτομα, το 41,5%, το 7,0%, και το 3,2% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα ως καναγλιφλοζίνη, ως υδροξυλιωμένος μεταβολίτης και ως μεταβολίτης Ο-γλυκουρονιδίου, αντίστοιχα. Η εντεροηπατική κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης ήταν αμελητέα.

Περίπου το 33% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα, κυρίως ως μεταβολίτες Ο-γλυκουρονιδίου (30,5%). Ποσοστό μικρότερο από 1% της δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητη καναγλιφλοζίνη στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση της καναγλιφλοζίνης για τις δόσεις των 100 mg και 300 mg κυμάνθηκε από 1,30 ml/min έως 1,55 ml/min.

Η καναγλιφλοζίνη είναι μία ουσία με χαμηλή κάθαρση, με μέση συστηματική κάθαρση περίπου 192 ml/min σε υγιή άτομα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη ανοικτού σχεδιασμού εφάπαξ δόσης αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης 200 mg σε άτομα με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (ταξινομήθηκε με χρήση της CrCl βάσει της εξίσωσης Cockcroft-Gault) σε σχέση με υγιή άτομα. Η μελέτη συμπεριέλαβε 8 άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CrCl \geq 80$ ml/min), 8 άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl$ 50ml/min έως < 80 ml/min), 8 άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl$ 30 ml/min έως < 50 ml/min), και 8 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl < 30$ ml/min) καθώς και 8 άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση.

Η C_{max} της καναγλιφλοζίνης παρουσίασε μέτρια αύξηση κατά 13%, 29%, και 29% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, αντίστοιχα, αλλά όχι στα άτομα που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, η AUC της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξήθηκε περίπου κατά 17%, 63%, και 50% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, αλλά ήταν παρόμοια για τους ασθενείς με ESRD και τα υγιή άτομα.

Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω αιμοδιύλισης ήταν αμελητέα.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων της C_{max} και της AUC_{∞} της καναγλιφλοζίνης ήταν 107% και 110%, αντίστοιχα, σε ασθενείς κατηγορίας A κατά Child-Pugh (ήπια ηπατική δυσλειτουργία) και 96% και 111%, αντίστοιχα, σε ασθενείς κατηγορίας B κατά Child-Pugh (μέτρια) ηπατική δυσλειτουργία έπειτα από χορήγηση εφάπαξ δόσης καναγλιφλοζίνης 300 mg.

Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες χαρακτηρισμού της φαρμακοκινητικής της καναγλιφλοζίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Λοιποί ειδικοί πληθυσμοί

Φαρμακογενετική

Και το UGT1A9 και το UGT2B4 υπόκεινται σε γενετικό πολυμορφισμό. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών δεδομένων, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AUC της καναγλιφλοζίνης κατά 26% σε φορείς του UGT1A9*1/*3 και κατά 18% σε φορείς του UGT2B4*2/*2. Αυτές οι αυξήσεις στην έκθεση της καναγλιφλοζίνης δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές. Η επίδραση της ομοζυγωτίας (UGT1A9*3/*3, συχνότητα $< 0,1\%$) είναι πιθανώς πιο αισθητή, αλλά δεν έχει διερευνηθεί.

Το φύλο, η φυλή/εθνικότητα, ή ο δείκτης μάζας σώματος δεν παρουσίασαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού.

METFORMINE

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης, η C_{max} επιτυγχάνεται περίπου σε 2,5 ώρες (T_{max}). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg ή 850 mg είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά την από στόματος χορήγηση μίας δόσης, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Μετά την από στόματος χορήγηση, η απορρόφηση της μετφορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετφορμίνης θεωρείται ότι δεν είναι γραμμική.

Στις συνιστώμενες δόσεις και τα δοσολογικά σχήματα της μετφορμίνης, οι συγκεντρώσεις πλάσματος σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 24-48 ωρών και σε γενικές γραμμές είναι μικρότερες του 1 µg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η C_{max} δεν ξεπέρασε τα 5 µg/ml, ακόμη και στις μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει και ελαφρώς επιβραδύνει την απορρόφηση της μετφορμίνης. Μετά την από στόματος χορήγηση δισκίου 850 mg, παρατηρήθηκε χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 40%, μείωση της AUC κατά 25% και παράταση του χρόνου έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 35 λεπτά. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

Κατανομή

Η σύνδεση σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετφορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και παρατηρείται περίπου την ίδια χρονική στιγμή. Τα ερυθροκύτταρα πιθανώς αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Ο μέσος V_d κυμαίνεται μεταξύ 63– 276 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν έχουν εντοπιστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υδροχλωρική μετφορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Μετά την από στόματος χορήγηση, η φαινομενική τελική ημίσεια ζωής αποβολής είναι περίπου 6,5 ώρες.

Όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με εκείνη της κρεατινίνης και, ως εκ τούτου, η ημίσεια ζωής αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτη εφάπαξ δόσης: Μετά από εφάπαξ δόσεις υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg, οι παιδιατρικοί ασθενείς έδειξαν παρόμοιο προφίλ φαρμακοκινητικής με εκείνο που παρατηρείται σε υγιείς ενήλικες.

Μελέτη πολλαπλών δόσεων: Τα δεδομένα περιορίζονται σε μία μελέτη. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 500 mg δις ημερησίως για διάστημα 7 ημερών σε παιδιατρικούς ασθενείς, η μέγιστη C_{max} και η AUC_{0-1} παρουσίασαν μείωση περίπου κατά 33% και 40%, αντίστοιχα σε σύγκριση με διαβητικούς ενήλικες που έλαβαν επαναλαμβανόμενες δόσεις των 500 mg δις ημερησίως για 14 ημέρες. Καθώς η δόση τιτλοποιείται εξατομικευμένα με βάση το γλυκαιμικό έλεγχο, τα ευρήματα αυτά είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καναγλιφλοζίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Η καναγλιφλοζίνη δεν κατέδειξε επιδράσεις στη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη στους αρουραίους σε εκθέσεις έως και 19 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη έκθεση με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (maximum recommended human dose, MRHD).

Σε μία μελέτη για την ανάπτυξη του εμβρύου-κυήματος σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις στην οστεοποίηση των οστών του μεταταρσίου σε συστηματικές εκθέσεις 73 φορές και 19 φορές υψηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις στις δόσεις των 100 mg και 300 mg. Δεν είναι γνωστό εάν οι καθυστερήσεις στην οστεοποίηση μπορούν να αποδοθούν στις επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης στην ομοιόσταση του ασβεστίου που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους.

Σε μία μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, η καναγλιφλοζίνη που χορηγήθηκε σε θηλυκούς αρουραίους από την ημέρα 6 της κύησης έως την ημέρα 20 της γαλουχίας, οδήγησε σε μειωμένα σωματικά βάρη σε αρσενικούς και θηλυκούς απογόνους σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις > 30 mg/kg/ημέρα (εκθέσεις $\geq 5,9$ φορές την έκθεση στην καναγλιφλοζίνη για τον άνθρωπο στη MRHD). Η μητρική τοξικότητα περιορίστηκε σε μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους.

Σε μία μελέτη σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε καναγλιφλοζίνη από την ημέρα 1 έως την ημέρα 90 μεταγεννητικά, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη ευαισθησία σε σχέση με τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους. Ωστόσο, παρατηρήθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου με επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες επιδράσεις (No Observed Effect Level, NOEL) σε εκθέσεις 2,4 φορές και 0,6 φορές μεγαλύτερες από τις κλινικές εκθέσεις στις δόσεις των 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, και δεν αναστράφηκε πλήρως εντός της περιόδου αποκατάστασης διάρκειας περίπου 1 μήνα. Τα επίμονα νεφρικά ευρήματα σε νεαρούς αρουραίους μπορούν κατά πάσα πιθανότητα να αποδοθούν στη μειωμένη ικανότητα των αναπτυσσόμενων νεφρών των αρουραίων να διαχειριστούν τους αυξημένους από την καναγλιφλοζίνη όγκους ούρων, καθώς η λειτουργική ωρίμανση των νεφρών των αρουραίων συνεχίζεται μέχρι την ηλικία των 6 εβδομάδων.

Η καναγλιφλοζίνη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών σε δόσεις των 10, 30, και 100 mg/kg. Η υψηλότερη δόση των 100 mg/kg παρείχε έως και 14 φορές την κλινική δόση των 300 mg με βάση την έκθεση AUC. Η καναγλιφλοζίνη αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε κύτταρα Leydig των όρχεων σε αρσενικούς αρουραίους σε όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν (10, 30, και 100 mg/kg). Η χαμηλότερη δόση των 10 mg/kg είναι περίπου 1,5 φορές η κλινική δόση των 300 mg με βάση την έκθεση AUC. Οι υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης (100 mg/kg) σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους αύξησαν τη συχνότητα εμφάνισης φαιοχρωμοκυττωμάτων και όγκων του νεφρικού σωληναρίου. Με βάση την έκθεση AUC, το NOEL των 30 mg/kg/ημέρα για τα φαιοχρωμοκυττώματα και τους όγκους των νεφρικών σωληναρίων είναι περίπου 4,5 φορές μεγαλύτερο από την έκθεση στην καθημερινή κλινική δόση των 300 mg. Με βάση προκλινικές και κλινικές μηχανιστικές μελέτες, οι όγκοι σε κύτταρα Leydig, οι όγκοι των νεφρικών σωληναρίων και τα φαιοχρωμοκυττώματα θεωρούνται ότι είναι ειδικοί για τον αρουραίο. Οι επαγόμενοι από την καναγλιφλοζίνη όγκοι των νεφρικών σωληναρίων και τα φαιοχρωμοκυττώματα σε αρουραίους φαίνεται ότι προκαλούνται από δυσασπορρόφηση υδατανθράκων ως συνέπεια της ανασταλτικής δράσης της καναγλιφλοζίνης στον εντερικό SGLT1 στο έντερο των αρουραίων. Μηχανιστικές κλινικές μελέτες δεν κατέδειξαν δυσασπορρόφηση υδατανθράκων στον άνθρωπο σε δόσεις καναγλιφλοζίνης έως και 2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση. Οι όγκοι σε κύτταρα Leydig σχετίζονται με αύξηση της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LH), που αποτελεί γνωστό μηχανισμό σχηματισμού όγκων στα κύτταρα Leydig στους αρουραίους. Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, η μη διεγερμένη LH δεν αυξήθηκε σε άνδρες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

Μετοφορμίνη

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας.

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου: δεν αναμένεται περιβαλλοντική επίδραση από την κλινική χρήση των δύο δραστικών ουσιών του Vokanamet, της καναγλιφλοζίνης και της μετοφορμίνης.

Καναγλιφλοζίνη/Μετοφορμίνη

Σε μία μελέτη της ανάπτυξης του εμβρύου-κυήματος σε αρουραίους, η μετορμίνη μεμονωμένα (300 mg/kg/ημέρα) προκάλεσε απουσία οστεοποίησης /ατελή οστεοποίηση, ενώ η καναγλιφλοζίνη μεμονωμένα (60 mg/kg/ημέρα) δεν είχε καμία επίδραση. Όταν χορηγήθηκε συνδυασμός καναγλιφλοζίνης/μετορμίνης σε δόση 60/300 mg/kg/ημέρα (επίπεδα έκθεσης 11 και 13 φορές υψηλότερα της κλινικής έκθεσης για την καναγλιφλοζίνη και τη μετορμίνη, αντίστοιχα, σε δόσεις 300/2.000 mg), οι επιδράσεις ήταν πιο έντονες σε σύγκριση με τη μετορμίνη μεμονωμένα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

150 mg/1.000 mg:
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)
Πολυβινυλαλκοόλη
Τάλκης
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη HDPE με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά, αεροστεγές κάλυμμα και αφυγραντικό.
Οι φιάλες περιέχουν 20 ή 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασίες των:

1 x 20 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων
1 x 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων
180 (3 x 60) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Απριλίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καναγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 δισκία)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 δισκία)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 δισκία)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg - 20 δισκία)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg - 60 δισκία)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 δισκία)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 δισκία)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 δισκία)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 δισκία)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg - 20 δισκία)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg - 60 δισκία)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1.000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1.000 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καναγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 δισκία)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 δισκία)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 δισκία)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg - 20 δισκία)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg - 60 δισκία)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 δισκία)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 δισκία)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 δισκία)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 δισκία)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg - 20 δισκία)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg - 60 δισκία)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ (πολυσυσκευασία)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καναγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσυσκευασία: 180 (3 συσκευασίες των 60) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

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

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

καναγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλέπε τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Vokanamet και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Vokanamet
3. Πώς να πάρετε το Vokanamet
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Vokanamet
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vokanamet και ποια είναι η χρήση του

Το Vokanamet περιέχει δύο διαφορετικές δραστικές ουσίες, την καναγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη. Αυτά είναι δύο φάρμακα που δουλεύουν μαζί για να μειώσουν με διαφορετικούς τρόπους τα επίπεδα της γλυκόζης (σακχάρου) στο αίμα σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2.

Το φάρμακο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή μαζί με άλλα φάρμακα που ενδέχεται να χρησιμοποιείτε για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 (όπως η ινσουλίνη, ένας αναστολέας του ενζύμου DPP-4 [όπως σιταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη ή λιναγλιπτίνη], μία σουλφονυλουρία [όπως γλιμεπιρίδη ή γλιπιζίδη] ή πιογλιταζόνη) τα οποία μειώνουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα. Ενδέχεται ήδη να λαμβάνετε ένα ή περισσότερα από αυτά για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2. Το Vokanamet χρησιμοποιείται όταν το σάκχαρο του αίματός σας δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς από την μετφορμίνη μεμονωμένα ή μαζί με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Εάν λαμβάνετε ήδη και καναγλιφλοζίνη και μετφορμίνη σαν μεμονωμένα δισκία, το Vokanamet μπορεί να τα αντικαταστήσει με ένα δισκίο.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε τις συμβουλές που σας έχουν δοθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με τη διατροφή και την άσκηση.

Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2;

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια πάθηση κατά την οποία ο οργανισμός σας δεν μπορεί να παράγει αρκετή ποσότητα ινσουλίνης και η ινσουλίνη η οποία παράγει ο οργανισμός σας δεν λειτουργεί τόσο καλά

όσο θα έπρεπε. Ο οργανισμός σας μπορεί επίσης να παράγει υπερβολική ποσότητα σακχάρου. Όταν συμβαίνει αυτό, το σάκχαρο (γλυκόζη) συσσωρεύεται στο αίμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ιατρικές παθήσεις όπως καρδιακή νόσο, νεφρική νόσο, τύφλωση και ακρωτηριασμό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Vokanamet

Μην πάρετε το Vokanamet

- σε περίπτωση αλλεργίας στην καναγλιφλοζίνη, τη μετφορμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα.
- εάν έχετε μία σοβαρή λοίμωξη
- εάν ο οργανισμός σας έχει χάσει μεγάλη ποσότητα νερού (αφυδάτωση), πχ. λόγω μακροχρόνιας ή σοβαρής διάρροιας, ή εάν έχετε κάνει έμετο αρκετές συνεχόμενες φορές
- εάν είστε σε διαβητικό προ-κόμα
- εάν έχετε διαβητική κετοξέωση (μία επιπλοκή του διαβήτη με υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, ταχεία απώλεια σωματικού βάρους, τάση προς έμετο [ναυτία] ή έμετο).
- εάν έχετε υποστεί πρόσφατα καρδιακή προσβολή ή έχετε σοβαρά προβλήματα στην κυκλοφορία του αίματος, όπως «καταπληξία» ή αναπνευστική δυσχέρεια
- εάν καταναλώνετε υπερβολικές ποσότητες οινόπνευματος (είτε κάθε μέρα είτε κατά καιρούς)
- εάν έχετε ή είχατε πρόσφατα καρδιακή ανεπάρκεια

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- σχετικά με το τι μπορείτε να κάνετε για να αποφύγετε την αφυδάτωση
- εάν έχετε διαβήτη τύπου 1 (ο οργανισμός σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη). Το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αυτής της πάθησης.
- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας, επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σημεία «διαβητικής κετοξέωσης» - ένα πρόβλημα που μπορεί να εμφανιστεί με το διαβήτη, λόγω των αυξημένων επιπέδων των «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας, τα οποία φαίνονται στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με την παρατεταμένη νηστεία, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, την αφυδάτωση, τις απότομες μειώσεις στη δόση της ινσουλίνης, ή λόγω αυξημένων αναγκών σε ινσουλίνη λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρής νόσου.
- εάν είχατε ποτέ σοβαρή καρδιακή νόσο ή αν είχατε υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- εάν λαμβάνετε φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (αντιυπερτασικά) ή είχατε ποτέ χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση). Περισσότερες πληροφορίες παρατίθενται παρακάτω στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Vokanamet».

Νεφρική λειτουργία

Οι νεφροί σας θα ελέγχονται μέσω μίας εξέτασης αίματος προτού ξεκινήσετε να παίρνετε και ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Επαγρυπνείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η γαλακτική οξέωση είναι μία επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο. Εάν παρουσιάσετε ορισμένα από τα σημεία της γαλακτικής οξέωσης τα οποία περιλαμβάνουν τάση προς έμετο (ναυτία) ή έμετο, στομαχικό πόνο, σοβαρή αδυναμία, μυϊκές κράμπες, ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους, γρήγορη αναπνοή, ή αίσθημα κρύου ή αδιαθεσίας, **σταματήστε αμέσως τη λήψη του Vokanamet και επικοινωνήστε με ένα γιατρό ή μεταβείτε αμέσως στο πλησιέστερο νοσοκομείο.** Βλέπε παράγραφο 4.

Χειρουργικές επεμβάσεις και ακτινογραφίες

Ενημερώστε τον γιατρό σας ότι παίρνετε Vokanamet εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε:

- χειρουργική επέμβαση υπό γενική, νωτιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Μπορεί να χρειαστεί να σταματήσετε να παίρνετε το Vokanamet για λίγες ημέρες πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση.
- ακτινογραφία στην οποία θα σας εγχυθεί μία χρωστική. Θα χρειαστεί να σταματήσετε τη λήψη του Vokanamet πριν ή κατά τη χρονική στιγμή της ακτινογραφίας και για 2 ή περισσότερες ημέρες μετέπειτα. Προτού πάρετε ξανά το Vokanamet, θα πρέπει να ελεγχθεί η νεφρική σας λειτουργία.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει κατά πόσο χρειάζεστε οποιαδήποτε άλλη θεραπεία για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας ενώ έχετε σταματήσει να παίρνετε το Vokanamet. Είναι σημαντικό να ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας.

Γλυκόζη στα ούρα

Λόγω του τρόπου δράσης της καναγλιφλοζίνης, η εξέταση ούρων για σάκχαρο (γλυκόζη) θα είναι θετική ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Το Vokanamet δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Vokanamet

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό πρέπει να γίνεται διότι το φάρμακο αυτό μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο δρα αυτό το φάρμακο.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- ινσουλίνη ή σουλφονουρία (όπως γλιμεπιρίδη ή γλιπιζίδη) για το διαβήτη – ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να μειώσει τη δόση προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολική μείωση του σακχάρου του αίματος (υπογλυκαιμία)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής σας πίεσης (αντιυπερτασικά), συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αφαίρεση των πλεοναζόντων επιπέδων νερού στον οργανισμό, επίσης γνωστά και ως δισκία αποβολής νερού) καθώς αυτό το φάρμακο μπορεί επίσης να μειώσει την αρτηριακή σας πίεση μέσω της αφαίρεσης των πλεοναζόντων επιπέδων νερού στον οργανισμό. Τα πιθανά σημεία απώλειας υπερβολικής ποσότητας υγρού από τον οργανισμό σας αναφέρονται στην παράγραφο 4 «Αφυδάτωση».
- υπερικόν το διάτρητο (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων)
- εφαιβιρένζη ή ριτοναβίρη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV)
- ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της φυματίωσης)
- χολεστυραμίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα). Βλέπε παράγραφο 3, «Λήψη αυτού του φαρμάκου».
- διγοξίνη ή διγιοξίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για ορισμένα καρδιακά προβλήματα). Το επίπεδο της διγοξίνης ή της διγιοξίνης στο αίμα σας θα πρέπει να ελέγχεται σε περίπτωση που λαμβάνεται μαζί με το Vokanamet.
- δαβιγατράνη (αντιπηκτικό φάρμακο που μειώνει τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβου).
- φάρμακα που περιέχουν οινόπνευμα. Βλέπε παράγραφο «Το Vokanamet με οινόπνευμα».
- ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα (φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη διάρκεια μίας ακτινογραφίας). Βλέπε παράγραφο «Χειρουργικές επεμβάσεις και ακτινογραφίες».
- σιμετιδίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση στομαχικών προβλημάτων)
- κορτικοστεροειδή (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση διαφόρων παθήσεων, όπως σοβαρή φλεγμονή του δέρματος ή άσθμα) τα οποία χορηγούνται από στόματος, με ένεση ή με εισπνοή

- β-2 αγωνιστές (όπως σαλβουταμόλη ή τερβουταλίνη) που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του άσθματος.

Το Vokanamet με οινόπνευμα

Αποφύγετε την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων οινοπνεύματος, ή φαρμάκων που περιέχουν οινόπνευμα κατά τη διάρκεια λήψης αυτού του φαρμάκου. Αυτό πρέπει να γίνεται γιατί διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο συσσώρευσης γαλακτικού οξέος στο αίμα σας (γαλακτική οξέωση) αν καταναλώσετε υπερβολική ποσότητα οινοπνεύματος. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί εάν ήδη νηστεύετε, είσαστε υποσιτισμένοι ή έχετε ηπατικά προβλήματα. Βλέπε παράγραφο «Επαγρυπνείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες» και παράγραφο 4.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είσθε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε, ή συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Η καναγλιφλοζίνη, ένα από τα συστατικά του Vokanamet, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας χωρίς το Vokanamet αμέσως μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος.

Δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο εάν θηλάζετε. Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με το εάν θα σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ή εάν θα σταματήσετε το θηλασμό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Vokanamet δεν ασκεί καμία ή ασκεί ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ζάλη ή τάση λιποθυμίας που μπορεί να έχουν επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

Η λήψη του Vokanamet μαζί με άλλα φάρμακα για το διαβήτη που ονομάζονται σουλφονυλουρίες (όπως η γλιμεπιρίδη ή η γλιπιζίδη) ή με ινσουλίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία). Τα σημεία περιλαμβάνουν θαμπή όραση, μυρμηκίαση στα χείλη, τρέμουλο, εφίδρωση, χλωμή όψη, μεταβολή της διάθεσης ή αίσθημα ανησυχίας ή σύγχυσης. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο και να χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανές. Ενημερώστε το γιατρό σας όσο το δυνατόν συντομότερα αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε σημείο χαμηλού σακχάρου στο αίμα.

3. Πώς να πάρετε το Vokanamet

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

- Η δόση του Vokanamet είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα.
- Η περιεκτικότητα του Vokanamet που θα πάρετε διαφέρει ανάλογα με την πάθησή σας και την ποσότητα της καναγλιφλοζίνης και της μετφορμίνης που χρειάζεται για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας.
- Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει την περιεκτικότητα που είναι κατάλληλη για εσάς.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με τουλάχιστον μισό ποτήρι νερό.
- Είναι προτιμότερο να πάρετε το δισκίο σας μαζί με ένα γεύμα. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα στομαχικής διαταραχής.
- Προσπαθήστε να το παίρνετε την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.

- Εάν ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο μαζί με οποιοδήποτε φάρμακο που μειώνει τη χοληστερόλη όπως η χολεστυραμίνη πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 4 ώρες έως 6 ώρες μετά από το φάρμακο μείωσης της χοληστερόλης.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει το Vokanamet μαζί με ένα άλλο φάρμακο που μειώνει τη γλυκόζη. Να θυμάστε να παίρνετε όλα τα φάρμακα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας προκειμένου να επιτευχθούν τα καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία σας.

Διατροφή και άσκηση

Για τον έλεγχο του διαβήτη σας χρειάζεται επίσης να ακολουθείτε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας σχετικά με τη διατροφή και την άσκηση. Συγκεκριμένα, εάν ακολουθείτε δίαιτα ελέγχου του βάρους για διαβητικούς, συνεχίστε να την ακολουθείτε κατά τη διάρκεια λήψης αυτού του φάρμακου.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vokanamet από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από αυτή που πρέπει, ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Vokanamet

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Vokanamet

Εάν σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε αμέσως τη λήψη του Vokanamet και απευθυνθείτε σε ένα γιατρό ή μεταβείτε αμέσως στο πλησιέστερο νοσοκομείο εάν εμφανίσετε οποιεσδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Γαλακτική οξέωση (πολύ σπάνια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10.000 άτομα)

- υπερβολική ποσότητα γαλακτικού οξέος στο αίμα σας (γαλακτική οξέωση). Εμφανίζεται πιο συχνά σε άτομα με νεφρικά προβλήματα. Η γαλακτική οξέωση μπορεί επίσης να προκληθεί από υπερβολική πρόσληψη οινόπνευματος ή παρατεταμένη νηστεία.
Τα πιθανά σημεία της γαλακτικής οξέωσης είναι:
 - τάση προς έμετο (ναυτία) ή έμετος
 - στομαχικό άλγος
 - σοβαρή αδυναμία
 - μυϊκές κράμπες
 - ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους
 - γρήγορη αναπνοή
 - αίσθημα κρύου ή δυσφορίας.

Σταματήστε τη λήψη του Vokanamet και απευθυνθείτε σε ένα γιατρό το συντομότερο δυνατό αν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αφυδάτωση (όχι συχνή, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα):

- απώλεια υπερβολικής ποσότητας υγρών από τον οργανισμό σας (αφυδάτωση) Αυτό συμβαίνει πιο συχνά σε ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας 75 ετών και άνω), σε άτομα με νεφρικά προβλήματα και σε άτομα που λαμβάνουν δισκία αποβολής νερού (διουρητικά).

Τα πιθανά σημεία αφυδάτωσης είναι:

- τάση λιποθυμίας ή ζάλη
- λιποθυμία ή αίσθημα ζάλης ή λιποθυμία κατά την ορθοστασία
- πολύ ξηρό ή κολλώδες στόμα, αίσθημα υπερβολικής δίψας
- αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης
- μικρή ποσότητα ούρων ή καθόλου κατά την ούρηση
- ταχυπαλμία.

Επικοινωνήστε με ένα γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο το συντομότερο δυνατό αν εμφανίσετε οποιεσδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διαβητική κετοξέωση (σπάνια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1000 άτομα)

Αυτά είναι τα σημεία της διαβητικής κετοξέωσης (βλέπε επίσης παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις):

- αυξημένα επίπεδα «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας
- ταχεία απώλεια βάρους
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία
- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- γρήγορη και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κούραση
- μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας.

Αυτό μπορεί να συμβεί ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα. Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα την αγωγή με Vokanamet.

Ενημερώστε τον γιατρό σας όσο το δυνατόν συντομότερα αν παρουσιάζετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Υπογλυκαιμία (πολύ συχνή, μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία) – κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου με ινσουλίνη ή με μία σουλφονουρία (όπως γλιμεπιρίδη ή γλιπιζίδη).

Τα πιθανά σημεία χαμηλών επιπέδων σακχάρου είναι:

- θαμπή όραση
- μυρμήγκιασμα στα χείλη
- τρέμουλο, εφίδρωση, χλωμή όψη
- μεταβολή της διάθεσης ή αίσθημα ανησυχίας ή σύγχυσης.

Ο γιατρός σας θα σας πει πως να αντιμετωπίσετε τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα και τι να κάνετε αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε σημείο από τα παραπάνω.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη λήψη καναγλιφλοζίνης μεμονωμένα:

Πολύ συχνές

- κολπική λοίμωξη από μύκητες.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- εξάνθημα ή ερυθρότητα του πέους ή της ακροποσθίας (λοίμωξη από μύκητες)
- ουρολοιμώξεις
- μεταβολές στην ούρηση (συμπεριλαμβάνονται η πιο συχνή ούρηση ή η αποβολή μεγαλύτερης ποσότητας ούρων, η επιτακτική ανάγκη για ούρηση και η ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας)

- δυσκοιλιότητα
- αίσθημα δίψας
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος (χοληστερόλη) και αυξήσεις στην ποσότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας (αιματοκρίτης).

Όχι συχνές

- εξάνθημα, ή ερυθρό δέρμα – μπορεί να συνοδεύονται από κνησμό και περιλαμβάνουν εξογκώματα, πυώδες υγρό ή φλύκταινες.
- εξάνθημα
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν μεταβολές που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία (αυξημένη κρεατινίνη ή ουρία) ή αυξημένο κάλιο
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξήσεις στα επίπεδα των φωσφορικών στο αίμα σας
- κάταγμα οστών
- νεφρική ανεπάρκεια (κυρίως ως συνέπεια της απώλειας υπερβολικής ποσότητας υγρών από τον οργανισμό σας)

Μη γνωστές

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (μπορεί να περιλαμβάνει οίδημα του προσώπου, των χειλέων, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση).

Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη λήψη μετφορμίνης μεμονωμένα, οι οποίες δεν περιγράφηκαν για την καναγλιφλοζίνη

- πολύ συχνές: τάση προς έμετο (ναυτία), έμετος, διάρροια, στομαχικό άλγος και απώλεια της όρεξης
- συχνές: μεταλλική γεύση (διαταραχή γεύσης)
- πολύ σπάνιες: μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B₁₂ (μπορεί να προκαλέσουν αναιμία – χαμηλό αριθμό ερυθροκυττάρων), διαταραχές στα αποτελέσματα εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδα (ένα πρόβλημα με το ήπαρ σας) και φαγούρα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Vokanamet

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και το κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην χρησιμοποιείτε το Vokanamet αν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία καταστροφής.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vokanamet

- Οι δραστικές ουσίες είναι η καναγλιφλοζίνη και η υδροχλωρική μετφορμίνη.
 - Κάθε δισκίο των 50 mg/850 mg περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
 - Κάθε δισκίο των 50 mg/1.000 mg περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
 - Κάθε δισκίο των 150 mg/850 mg περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
 - Κάθε δισκίο των 150 mg/1.000 mg περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υπρομελλόζη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη και στεατικό μαγνήσιο.
 - Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:
 - 50 mg/850 mg δισκία: πολυαιθυλενογλυκόλη (3350), πολυβινυλαλκοόλη, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172).
 - 50 mg/1.000 mg δισκία: πολυαιθυλενογλυκόλη (3350), πολυβινυλαλκοόλη, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).
 - 150 mg/850 mg δισκία: πολυαιθυλενογλυκόλη (3350), πολυβινυλαλκοόλη, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).
 - 150 mg/1.000 mg δισκία: πολυαιθυλενογλυκόλη (3350), πολυβινυλαλκοόλη, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Vokanamet και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Vokanamet 50 mg/850 mg είναι χρώματος ροζ, σε σχήμα καψακίου, μήκους 20 mm με την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «358» στην άλλη πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Vokanamet 50 mg/1.000 mg είναι χρώματος μπλε, σε σχήμα καψακίου, μήκους 21 mm με την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «551» στην άλλη πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Vokanamet 150 mg/850 mg είναι χρώματος ανοικτού κίτρινου, σε σχήμα καψακίου, μήκους 21 mm με την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «418» στην άλλη πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Vokanamet 150 mg/1.000 mg είναι χρώματος μωβ, σε σχήμα καψακίου, μήκους 22 mm με την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «611» στην άλλη πλευρά.

Το Vokanamet διατίθεται σε φιάλες HDPE με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά. Τα μεγέθη συσκευασίας είναι κουτιά των 20, 60 και 180 δισκίων (3 φιάλες που περιέχουν 60 δισκία η κάθε μία).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
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. Hłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε στις {μήνας EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.