

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta  
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta  
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta  
50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta  
50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta  
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta  
150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta  
Rózsaszín, kapszula alakú, kb. 20 mm hosszú, azonnali hatóanyagleadású filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „358” mélynyomással.

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta  
Bézs színű, kapszula alakú, kb. 21 mm hosszú, azonnali hatóanyagleadású filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „551” mélynyomással.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta  
Világos sárga, kapszula alakú, kb. 21 mm hosszú, azonnali hatóanyagleadású filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „418” mélynyomással.

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta  
Bíbor színű, kapszula alakú, kb. 22 mm hosszú, azonnali hatóanyagleadású filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „611” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Vokanamet a diéta és a testmozgás mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 18 éves és idősebb felnőtt betegek szénhidrátanyagcsere-egyensúlyának javítására javallott:

- a metformin monoterápia maximális tolerált dózisa mellett nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegeknél.
- más vércukorszintet csökkentő gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinálva olyan betegeknél, akiknél a metformin és ezek a gyógyszerek nem biztosítanak megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt (a különböző kombinációkról rendelkezésre álló adatokat lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban).
- külön-külön tablettában adott kanagliflozin és metformin kombinációval már kezelt betegeknél.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

*Normál veseműködésű felnőttek (GFR  $\geq$  90 ml/perc)*

A Vokanamet-tel történő vércukorszintcsökkentő-kezelés dózisének egyénre kell szabni, a beteg jelenlegi kezelése, a hatásosság és a tolerálhatóság alapján, az ajánlott napi 100 mg vagy 300 mg kanagliflozin adásával, és az ajánlott maximális metformin orális adag túllépése nélkül.

#### A metformin maximális tolerált dóziséval nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegek

Azoknál a betegeknél, akiknél metformin kezelés mellett nem megfelelő a szénhidrátanyagcsere-egyensúly, a Vokanamet ajánlott kezdő adagja feleljen meg naponta kétszer 50 mg kanagliflozin plusz a már szedett metformin adagjának vagy az ahhoz legközelebbi, terápiásan megfelelő adagnak. A Vokanamet adagja olyan betegeknél, akik tolerálják az 50 mg kanagliflozint tartalmazó Vokanamet adagot, és további szénhidrátanyagcsere kontrollra szorulnak, az adag emelhető naponta kétszer 150 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-re (lásd az alábbiakat és a 4.4 pontot).

#### A különálló kanagliflozin és metformin tablettákról átállításra kerülő betegek

Azoknál a betegeknél, akiket külön-külön adott kanagliflozinról és metforminról állítanak át, a Vokanamet-et a teljes napi adagnak megfelelő kanagliflozin és metformin adagokkal azonos adagban vagy a legközelebbi, terápiásan megfelelő metformin dózisban kell elkezdni, mint amit már szedtek.

A kanagliflozin adag (az optimális metformin adaghoz adva) beállítását meg kell fontolni a Vokanamet-re történő átállítást megelőzően.

Az olyan betegeknél, akik az 50 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-et tolerálják, és további szénhidrátanyagcsere kontrollra szorulnak, megfontolandó az adag emelése 150 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-re.

Óvatosan kell eljárni az 50 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet adagjának 150 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-re emelésekor a  $\geq$  75 éves betegeknél, az ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegeknél vagy más, olyan betegeknél, akiknél a kanagliflozin által kiváltott kezdeti diurézis kockázatot jelent (lásd 4.4 pont). A Vokanamet-kezelés megkezdése előtt az olyan betegeknél, akiknél volumen-depléción áll fenn, az állapot korrigálása javasolt (lásd 4.4 pont).

Amikor a Vokanamet-et inzulin vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyag (pl. egy szulfonilurea) kiegészítéseként adják, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében megfontolandó az inzulin vagy az inzulin szekréciót fokozó gyógyszer alacsonyabb dózisa (lásd 4.5 és 4.8 pont).

### Speciális populációk

#### *Idősek (≥ 65 év)*

Mivel a metformin részben a veséken keresztül eliminálódik, és mivel az idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel csökkent a vesefunkció, a Vokanamet-et az életkor emelkedésével óvatosan kell alkalmazni. A metforminnal összefüggő laktát acidózis megelőzésének elősegítése érdekében a veseműködés rendszeres ellenőrzése szükséges, különösen idősebb betegeknél. A kanagliflozinnal összefüggő volumen-depléció kockázatával is számolni kell (lásd 4.3 és 4.4 pont).

#### *Vesekárosodás*

A GFR értékét a metformintartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

A metformin maximális napi adagját lehetőleg naponta 2-3 részre kell elosztani. Azon betegeknél, akiknél a GFR < 60 ml/perc, a laktát acidózis kockázatát esetlegesen növelő faktorokat (lásd 4.4 pont) számba kell venni, mielőtt a metforminkezelés megkezdése felmerül.

Amennyiben nem áll rendelkezésre a Vokanamet megfelelő hatáserősségű formája, a fix dózisú kombináció helyett az egyedi monokomponenseket kell alkalmazni.

GFR ml/perc	metformin	kanagliflozin
60-89	A maximális napi adag 3000 mg Romló vesefunkció esetén dóziscsökkentés mérlegelhető.	Maximális teljes napi adag 300 mg.
45-59	A maximális napi adag 2000 mg A kezdő adag legfeljebb a maximális dózis fele lehet.	Kanagliflozin adása nem kezdhető meg. Kanagliflozint toleráló betegek tovább szedhetik legfeljebb 100 mg maximális teljes napi adagban.
30-44	A maximális napi adag 1000 mg. A kezdő adag legfeljebb a maximális dózis fele lehet.	Kanagliflozin nem adható.
< 30	A metformin ellenjavallt.	Súlyos vesekárosodásban nem vizsgálták a kanagliflozint.

#### *Májkárosodás*

A metformin hatóanyagtartalom miatt a Vokanamet alkalmazása nem ajánlott májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont). Nem állnak rendelkezésre klinikai tapasztalatok a Vokanamet alkalmazásáról májkárosodásban szenvedő betegeknél.

#### *Gyermekek és serdülők*

A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Vokanamet-et szájon át, naponta kétszer, és a metforminnal járó gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében étellel együtt kell bevenni. A tablettákat egészben kell lenyelni.

Amennyiben kimarad egy adag, a beteg be kell vegye a kihagyott adagot amint eszébe jut, azonban ha ez közel esik a következő adag bevitelének idejéhez, akkor a beteg hagyja ki a kimaradt adagot, és a gyógyszert a következő, tervezett időpontban vegye be.

### 4.3 Ellenjavallatok

- a készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- akut metabolikus acidózis bármely formája (például laktát acidózis, diabéteszes ketoacidózis),
- diabéteszes pre-coma;
- súlyos veseelégtelenség (GFR < 30 ml/perc) (lásd 4.2 és 4.4 pontok),
- olyan akut állapotok, amelyekben fennáll a vesefunkció megváltozásának lehetősége, mint például: dehydratio, súlyos fertőzés, sokk (lásd 4.4 pont);
- olyan akut vagy krónikus betegségek, amelyek szöveti hypoxiát okozhatnak, mint például: szív vagy légzési elégtelenség, nemrégiben lezajlott myocardialis infarctus, sokk;
- májkárosodás, heveny alkoholmérgezés, alkoholizmus (lásd 4.2 és 4.5 pont).

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Általános tudnivalók

AVokanamet-et 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért ilyen betegnél alkalmazása nem ajánlott.

#### Laktát acidózis

A laktát acidózis, amely egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, leggyakrabban a veseműködés akut rosszabbodásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy szepszisben lép fel. A veseműködés akut rosszabbodásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktát acidózis kockázatát.

Dehidráció (súlyos hasmenés vagy hányás, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a Vokanamet adagolását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Vokanammal kezelt betegeknél a veseműködést esetlegesen akután károsító gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők [non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs]) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktát acidózis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul beállított diabétesz, a ketózis, a tartós éhezés és bármilyen, hipoxiával társuló állapot, valamint laktát acidózist kiváltani képes gyógyszerek együttdadása (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktát acidózis kockázatáról. A laktát acidózisra jellemző az acidotikus diszpnöe, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az aszténia és a hipotermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a Vokanamet szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmény a csökkent vér pH (< 7,35), az emelkedett plazma laktátszint (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát/piruvát arány.

Gondolni kell a laktát acidosis kockázatára az olyan nem specifikus tünetek esetén, mint például az emésztési zavarokat kísérő izomgörcsök, hasi fájdalom és kifejezett gyengeség.

#### Veseműködés

A kezelés megkezdése előtt és azt követően rendszeresen meg kell határozni a GFR értékeket (lásd 4.2 pont).

A csökkent veseműködés az idősebb betegeknél gyakori és tünetmentes. Fokozott elővigyázatosság szükséges azokban a helyzetekben, amikor a veseműködés károsodott lehet, például vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés elkezdésekor, és amikor egy nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelést kezdenek el.

A kanaglifozin hatásossága függ a veseműködéstől, és a hatásosság csökken mérsékelt fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, illetve valószínűséggel elmarad súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél a GFR < 60 ml/perc a volumen depléciós állapotokkal (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hipotenzió, hipotenzió) összefüggő nemkívánatos események gyakoribb incidenciájáról számoltak be, legfőképpen a 300 mg-os adag esetében. Továbbá ezeknél a betegeknél több esetben fordult elő emelkedett kálium szint, és a szérum kreatinin és a vér urea nitrogén (BUN) szintjének emelkedését jelentették (lásd 4.8 pont).

Ezért azoknál a betegeknél, akiknek a GFR < 60 ml/perc a kanagliflozin adagja nem haladhatja meg a napi 100 mg-ot, továbbá a mérsékelt vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR tartósan < 45 ml/perc, lásd 4.2 pont) a kanagliflozin nem adható. A kanagliflozint nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban (GFR < 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben (end stage renal disease, ESRD).

#### Jódozott kontrasztanyagok alkalmazása

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktát acidózis kockázatának növekedésével jár. A Vokanamet adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.5 pont).

#### Sebészeti beavatkozások

Mivel a Vokanamet metformint tartalmaz, ezért a Vokanamet adását az általános, spinális vagy epidurális anaesthesiával járó műtét idejére fel kell függeszteni. A kezelés leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után kedhető újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

#### Alkalmazás olyan betegeknél, akiknél fennáll a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások kockázata

Hatásmechanizmusa miatt a kanagliflozin a glükóz vizelettel történő kiválasztódásának (urinary glucose excretion; UGE) növelésével ozmotikus diurézist okoz, ami csökkentheti az intravaszkuláris térfogatot és a vérnyomást (lásd 5.1 pont). A kanagliflozin kontrollos klinikai vizsgálatában emelkedett a volumen-deplécióval kapcsolatos mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio vagy hypotensio) száma, amelyeket a 300 mg-os napi adag alkalmazásakor gyakrabban figyeltek meg, és leggyakrabban a kezelés első három hónapjában léptek fel (lásd 4.8 pont).

Elővigyázatosság szükséges olyan betegeknél, akiknél a vérnyomás kanagliflozin által kiváltott csökkenése kockázatot jelenthet, mint például az olyan betegeknél, akiknek ismert kardiovaszkuláris betegségük van, a vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő betegeknél, akiknek az anamnézisében hypotonia szerepel, diuretikumokkal kezelt betegeknél vagy az idősebb ( $\geq 65$  éves) betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A volumen-depléció következtében többnyire a GFR átlagának kismértékű csökkenését figyelték meg a kanagliflozin-kezelés megkezdését követő első 6 hétben. Az ismertetett intravaszkuláris térfogat nagyobb mértékű csökkenésre érzékenyebben reagáló betegeknél néha a GFR nagyobb mértékű csökkenését (> 30%) figyelték meg, ami idővel javult, és ritkán vezetett a kanagliflozin-kezelés megszakításához (lásd 4.8 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy jelentsék a volumen-depléció tüneteit. Nem ajánlott a kanagliflozin alkalmazása kacs-diuretikummal kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont) vagy akiknél volumen-depléció áll fenn, pl. akut betegség miatt (pl. gastrointestinalis betegség).

A Vokanamet-tel kezelt betegeknél, olyan társuló állapotok esetében, melyek volumen-depléciót eredményezhetnek (mint pl. gastrointestinalis betegség), a volumen státusz (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, vesefunkciót ellenőrző vizsgálatokat is magában foglaló laboratóriumi vizsgálatok) és a szérum elektrolitok gondos monitorozása ajánlott. Olyan betegeknél, akiknél a Vokanamet-kezelés mellett volumen-depléció alakul ki, az állapot rendeződéséig megfontolandó a

Vokanamet-kezelés átmeneti abbahagyása. A kezelés megszakítása esetén a glükóz gyakoribb monitorozása szükséges.

#### Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis (DKA) ritka eseteit, köztük életveszélyes és halálos eseteket is jelentettek az SGLT2-inhibitorokkal kezelt betegeknél, beleértve a kanagliflozint is. Számos esetben az állapot megjelenése atípusos volt, a vércukorértékek mindössze közepes mértékű, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti emelkedésével. Nem ismert, hogy a diabeteses ketoacidosis nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a magasabb kanagliflozin dózisok esetén.

A diabeteses ketoacidosis kockázatát a nem specifikus tünetek, mint például a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, fokozott szomjúság, nehézlégzés, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság esetén mérlegelni kell. Ezeknek a tüneteknek a megjelenése esetén – a vércukorszintre való tekintet nélkül – a betegeknél a ketoacidosis azonnal vizsgálni kell.

Azoknál a betegeknél, akiknél diabeteses ketoacidosisra van gyanú, vagy azt diagnosztizálták, a Vokanamet-kezelést azonnal abba kell hagyni.

A kezelést nagy műtéti beavatkozás vagy akut, súlyos betegség miatt hospitalizált betegeknél meg kell szakítani. A Vokanamet-kezelést mindkét esetben újra lehet kezdeni, ha a beteg állapota stabilizálódott.

A Vokanamet-kezelés elkezdésekor a beteg anamnézisében szereplő, a ketoacidosisra esetleg predisponáló tényezőket mérlegelni kell.

A következők tartozhatnak azok közé a betegek közé, akiknél magasabb lehet a diabeteses ketoacidosis kockázata: alacsony béta-sejt funkciós rezerv kapacitású betegek (pl. 2-es típusú diabeteses, alacsony C-peptidszintű betegek vagy látens autoimmun diabetes felnőtteknél (LADA) vagy olyan betegek, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel), olyan betegségben szenvedő betegek, ami korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidratációhoz vezet, azok a betegek, akiknél lecsökkentették az inzulin dózisokat, valamint azok a betegek, akiknél egy akut betegség, műtét vagy alkoholabúzus miatt fokozott az inzulinigény. Az SGLT2-inhibitorokat ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Az SGLT2-inhibitor-kezelés ismételt elkezdése azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi SGLT2-inhibitor-kezelés alatt diabeteses ketoacidosis alakult ki, nem javasolt, csak akkor, ha egy egyértelmű kiváltó tényezőt azonosítottak, és megszüntették azt.

A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél nem igazolták, és a Vokanametet nem szabad 1-es típusú diabetesben szenvedő beteg kezelésére alkalmazni. A klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a diabeteses ketoacidosis előfordulása gyakori, amikor az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeket SGLT2-inhibitorokkal kezelik.

#### Emelkedett haematocrit-érték

A haematocrit-érték emelkedését figyelték meg kanagliflozin-kezelés során (lásd 4.8 pont), ezért a már emelkedett haematocrit-értékű betegeknél elővigyázatosság indokolt.

#### Idősek(≥ 65 éves)

Idős betegeknél nagyobb lehet a volumen-depléciónak a kockázata, őket nagyobb valószínűséggel kezelik diuretikumokkal és veseműködésük károsodott lehet. A ≥ 75 éves betegeknél a kanagliflozinnal kezelt betegek nagyobb arányánál jelentettek volumen-deplécióval összefüggő mellékhatásokat (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio). Továbbá a GFR nagyobb mértékű csökkenését jelentették ezeknél a betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

### Gombás genitális fertőzések

Összhangban a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (sodium glucose co-transporter 2; SGLT2) gátló hatásmechanizmussal és a glükóz vizelettel történő fokozott kiválasztódásával, a kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban nőknél vulvovaginalis candidiasist, férfiaknál balanitist vagy balanoposthitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A fertőzés nagyobb valószínűséggel alakult ki korábban gombás genitális fertőzésben szenvedő nőknél és férfiaknál. Balanitis vagy balanoposthitis elsősorban circumcisió után nem esett férfiaknál fordult elő. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek, és egyes esetekben circumcisiót végeztek. A gombás genitális fertőzések többségét a Vokanamet-kezelés folytatása mellett az orvos által rendelt vagy a beteg által választott helyi gombaellenes készítményekkel kezelték.

### Alsó végtagi amputációk

A kanagliflozin folyamatban lévő, hosszútávú klinikai vizsgálataiban, amelyeket 2-es típusú diabetesben és kardiovaszkuláris betegségben (CVD) szenvedő vagy a CVD magas kockázatának kitett betegeknek végeztek, növekedés volt megfigyelhető az alsóvégtagi amputációs (elsősorban nagylábujj) esetekben olyan betegeknek, akiket kanagliflozinnal kezeltek.

Mivel az ennek háttérében zajló mechanizmust még nem tárták fel, az amputáció kockázati tényezői, az általános kockázati tényezőkön túl, nem ismertek. Mindamelllett, elővigyázatossági intézkedésként megfontolandó az amputációs események nagyobb kockázatának kitett betegek körültekintő monitorozása továbbá a tanácsadás a rutin preventív lábápolásról és a megfelelő hidratálás fenntartásának fontosságáról. Megfontolandó lehet továbbá a kanagliflozin-kezelés leállítását olyan betegeknek, akiknél amputációhoz vezető események alakulnak ki, mint lábszárfekély, fertőzés, osteomyelitis vagy gangrena.

### Szívelégtelenség

A NYHA (New York Heart Association) III stádiumú betegekkel szerzett tapasztalat korlátozott, és nincs a kanagliflozinnal a NYHA IV stádiumú betegekkel klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat.

### Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

A kanagliflozin hatásmechanizmusának következtében a Vokanamet-et szedő betegek vizeletének glükóz vizsgálata pozitív lesz.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós farmakokinetikai vizsgálatokat nem végeztek a Vokanamet-tel, azonban ilyen vizsgálatokat végeztek az egyes hatóanyagokkal összefüggésben (kanagliflozin és metformin). A kanagliflozin (naponta egyszer 300 mg) és metformin (naponta egyszer 2000 mg) egyidejű alkalmazása nem volt jelentős hatással sem a kanagliflozin, sem a metformin farmakokinetikájára.

## **KANAGLIFLOZIN**

### Farmakodinámiás kölcsönhatások

#### Diuretikumok

A kanagliflozin kiegészítheti a diuretikumok hatását, és növelheti a dehydratio és a hypotensio kockázatát (lásd 4.4 pont).

A kanagliflozin adása nem ajánlott kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknek.

#### Inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek

Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okozhatnak. Ezért Vokanamet-tel kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerre lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).



## Farmakokinetikai kölcsönhatások

### Más gyógyszerek kanagliflozinra gyakorolt hatása

A kanagliflozin metabolizmusa elsősorban az UDP-glükuronozil-transzferáz 1A9 (UGT1A9) és 2B4 (UGT2B4) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe. A kanagliflozint a P-glycoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztencia fehérje (Breast Cancer Resistance Protein; BCRP) transzportálja.

Enzimindukáló szerek (pl.: lyukaslevelű orbáncfű [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturátok, fenitoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) a kanagliflozin csökkent expozícióját idézhetik elő. A kanagliflozin és rifampicin (különböző aktív transzporterek és gyógyszer-metabolizáló enzimek induktora) egyidejű alkalmazását követően a kanagliflozin szisztémás expozíció (görbe alatti terület, AUC) 51%-os, a csúcs plazmakoncentráció ( $C_{max}$ ) 28%-os csökkenését figyelték meg. A kanagliflozin-expozíciók ilyen mértékű csökkenései csökkenthetik a hatásosságot.

Amikor kanagliflozint együtt kell alkalmazni ezen UGT enzimek és transzport proteinek kombinált induktoraival, a kanagliflozinra adott válasz értékelésére a szénhidrátanyagcsere-egyensúly monitorozása szükséges. Amikor kanagliflozint ezen UGT enzimek egy induktoraival együtt kell alkalmazni, és a szénhidrátanyagcsere további kontrollja szükséges, megfontolandó az adag emelése a 150 mg kanagliflozint tartalmazó napi kétszeri Vokanamet-re, ha a beteg tolerálja az aktuálisan alkalmazott kanagliflozin napi kétszeri 50 mg-os adagját (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kolesztiramin potenciálisan csökkentheti a kanagliflozin expozíciót. Az abszorpcióra kifejtett lehetséges kölcsönhatás minimalizálása érdekében a kanagliflozint egy epesavkötő szer bevétele előtt legalább 1 órával vagy azt követően 4 - 6 órával kell adagolni.

Az interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a kanagliflozin farmakokinetikáját nem változtatja meg a metformin, a hidroklorotiazid, az orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és levonorgesztrel), a ciklosporin és/vagy a probenecid.

### A kanagliflozin hatása más gyógyszerekre

#### *Digoxin*

A naponta egyszer, 7 napon át adott 300 mg kanagliflozin és a digoxin egyszeri 0,5 mg-os adagját 6 napon át követő 0,25 mg-os adag együttes alkalmazása a digoxin AUC-érték 20%-os, a  $C_{max}$ -érték 36%-os emelkedését eredményezte, feltehetően a P-gp gátlása miatt. A kanagliflozin P-gp gátlását figyelték meg *in vitro*. Megfelelően monitorozni kell a digoxin vagy más szívglikozid (pl. digitoxin) kezelésben részesülő betegeket.

#### *Dabigatrán*

A kanagliflozin (gyenge P-gp gátló) hatását dabigatrán etexilát (P-gp szubsztrát) egyidejű alkalmazásakor nem vizsgálták. Mivel a dabigatrán koncentrációk emelkedhetnek kanagliflozin jelenlétében, dabigatrán és kanagliflozin egyidejű alkalmazásakor monitorozás (vérzés vagy anaemia jeleinek keresése) szükséges.

#### *Szimvasztatin*

A naponta egyszer, 6 napon át adott 300 mg kanagliflozin és az egyszeri 40 mg szimvasztatin (CYP3A4-szubsztrát) együttes alkalmazása a szimvasztatin AUC-érték 12%-os, a  $C_{max}$ -érték 9%-os, a szimvasztatin-sav AUC-érték 18%-os, a  $C_{max}$ -érték 26%-os emelkedését eredményezte. A szimvasztatin és szimvasztatin-sav expozíció emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Nem zárható ki a kanagliflozin BCRP gátló hatása a vékonybélben, ezért BCRP által transzportált gyógyszerek, mint néhány sztatín, pl.: rozuvasztatin és bizonyos daganat ellenes készítmények emelkedett expozíciója fordulhat elő.

Az interakciós vizsgálatokban a dinamikus egyensúlyi állapotban a kanagliflozin nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást a metformin, az orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és levonorgesztrel), a glibenklamid, a paracetamol, a hidroklorotiazid vagy a warfarin farmakokinetikájára.

## A gyógyszer/laboratóriumi vizsgálatok eredményeire kifejtett zavaró hatás

### 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG) mérése

A kanagliflozin által növelt vizelettel történő glükóz exretio megtévesztően csökkentheti az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) szinteket, így az 1,5-anhidroglucitol mérése megbízhatatlan eredményt ad a szénhidrátanyagcsere-egyensúly tekintetében. Ezért Vokanamet kezelésben részesülő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly megítélésére az 1,5-AG mérése nem használható. A további részletek tekintetében javasolható az 1,5-AG teszt gyártójával való kapcsolatfelvétel.

## METFORMIN

### Együttadása nem ajánlott

#### Alkohol

A Vokanamet metformin hatóanyaga miatt az alkoholintoxikáció fokozza a laktát acidózis kockázatát, különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás fennállásakor (lásd 4.4 pont). Az alkohol és az alkoholtartalmú gyógyszerek fogyasztását kerülni kell.

#### Jódozott kontrasztanyagok

A jódozott kontrasztanyagok radiológiai vizsgálatok során történő intravasculáris adása veseelégtelenséghez vezethet, ami a metformin akkumulálódását eredményezheti, és növelheti a laktát acidosis veszélyét. Ezért a Vokanamet adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### Kationos gyógyszerek

A renális tubuláris szekrécióval eliminálódó kationos gyógyszerek (pl. cimetidin) kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal azáltal, hogy versengenek az általános tubuláris transzportrendszerért. Egy hét, egészséges önkéntessel végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a naponta kétszer adott 400 mg cimetidin 50%-kal emelte a metformin AUC-értékét és 81%-kal a  $C_{max}$ -át. Ezért a szénhidrátanyagcsere-egyensúly szoros ellenőrzése, a dózis javasolt adagoláson belüli módosítása, valamint a diabetes kezelésének megváltoztatása mérlegelendő, ha olyan kationos gyógyszerek kerülnek egyidejű alkalmazásra, amelyek renális tubuláris szekrécióval eliminálódnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

#### Óvatossággal adható kombinációk

Egyes gyógyszerek, például az NSAID ok, köztük a szelektív ciklooxygenáz (COX) 2-inhibitorok, az ACE-gátlók, az angiotenzin II-receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktát acidózis kockázatát. Ezen készítmények metforminnal együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

A glükokortikoidoknak (szisztémásan vagy lokálisan alkalmazva), a béta-2-agonistáknak és a diuretikumoknak intrinsic hyperglykaemiás aktivitásuk van. A beteget erről tájékoztatni kell, és a vércukorszint gyakoribb ellenőrzése szükséges, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdetén. Ha szükséges, a másik gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt és annak abbahagyásakor a vércukorszint-csökkentő gyógyszer adagját módosítani kell.

A diuretikumok (különösen a kacs-diuretikumok) a vesefunkciót csökkentő potenciáljuk következtében növelhetik a metforminnal összefüggő laktát acidosis kockázatát.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Az önmagában adott kanagliflozin vagy a Vokanamet terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A kanagliflozinnal végzett állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A metformin terhes nőknél történő alkalmazása során a korlátozott mennyiségű adat nem mutatja a veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát. A metforminnal végzett állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális vagy magzati fejlődést, szülést vagy szülés utáni fejlődést károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A Vokanamet alkalmazása nem javallt terhesség alatt. Terhesség kimutatásakor a Vokanamet-kezelést abba kell hagyni.

#### Szoptatás

Nem végeztek állatkísérleteket laktáló állatokon a Vokanamet hatóanyagait egyidejűleg alkalmazva. Nem ismert, hogy a kanagliflozin és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletekből rendelkezésre álló farmakodinámiás/toxikológiai adatok a kanagliflozin/metabolitok anyatejbe történő kiválasztódását, valamint a kanagliflozinra kitett szoptatott utódokra és fiatal patkányokra gyakorolt, farmakológiaiailag-mediált hatások kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont). A metformin kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Az újszülöttre/anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Vokanamet alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

#### Termékenység

A Vokanamet humán termékenységre kifejtett hatását nem vizsgálták. Állatkísérletekben nem figyeltek meg kanagliflozin vagy metformin által a fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Vokanamet nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindamellet amikor a Vokanamet-et inzulinnal vagy az inzulin elválasztást fokozó gyógyszerrel történő kezeléshez adják hozzá, a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, valamint a volumen-deplációval összefüggő hatások, mint a posturalis szédülés fokozott kockázatára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### KANAGLIFLOZIN

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A kanagliflozin biztonságosságát 10 285, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg esetében értékelték, beleértve a metforminnal kombinált kanagliflozinnal kezelt 5151 beteget is. Továbbá egy 18 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos, fázis II, naponta kétszeri adagolást (500 mg metforminhoz adott 50 mg vagy 150 mg kanagliflozin) alkalmazó vizsgálatot végeztek 279 beteg bevonásával, akik közül 186 beteg kezelték metforminhoz adott kanagliflozinnal.

A biztonságosság és tolerálhatóság elsődleges értékelését négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (monoterápia és metforminhoz, metforminhoz és egy szulfonilureához valamint metforminhoz és pioglitazonhoz adott kiegészítő kezelés) összesített adatán (n = 2313) végezték. A kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások voltak: hypoglykaemia inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinált kezelés esetén, vulvovaginalis candidiasis, húgyúti fertőzés és polyuria vagy pollakisuria (azaz: gyakori vizelet). A mellékhatások, amelyek ezekben a vizsgálatokban a kanagliflozin-kezelést kapó összes beteg  $\geq 0,5\%$ -ánál vezettek a kezelés abbahagyásához: vulvovaginalis candidiasis (nőbetegek 0,7%-a) és balanitis vagy balanoposthitis (férfi betegek 0,5%-a) voltak. A jelentett mellékhatások értékelésére, a mellékhatások beazonosítása érdekében további biztonságossági értékeléseket a kanagliflozin teljes vizsgálati programjából (placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatok) származó adatok (beleértve a hosszútávú adatokat) felhasználásával végeztek (lásd 1. táblázat) (lásd 4.2, 4.4 pont).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (n = 2313) összesített elemzésekor az alábbi, 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat azonosították. A kanagliflozin forgalomba hozatalát követő,

világszerte történő alkalmazása során jelentett mellékhatásokat szintén a táblázat tartalmazza. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri (system organ class; SOC) kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**1. táblázat: A placebo-kontrollos vizsgálatokban<sup>a</sup> és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások (MeDRA) táblázatos felsorolása**

Szervrendszer Gyakoriság	Mellékhatás
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
ritka	anaphylaxiás reakció
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
nagyon gyakori	hypoglykaemia inzulinnal vagy szulfonilureával együtt alkalmazva
nem gyakori	dehidráció*
ritka	diabeteses ketoacidosis**
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
nem gyakori	posturalis szédülés*, ájulás*
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
nem gyakori	hypotensio*, orthostaticus hypotensio*
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
gyakori	székrekedés, szomjúság <sup>b</sup> , hányinger
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
nem gyakori	bőrkiütés <sup>c</sup> , urticaria
ritka	angiooedema <sup>d</sup>
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
nem gyakori	csonttörés <sup>e</sup>
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
gyakori	polyuria vagy pollakisuria <sup>f</sup> , húgyúti fertőzés (pyelonephritist és urosepsist jelentettek a forgalomba hozatalt követően)
nem gyakori	veseelgtelenség (elsősorban volumen-deplécióval összefüggésben)
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
nagyon gyakori	vulvovaginalis candidiasis** <sup>g</sup>
gyakori	balanitis vagy balanoposthitis** <sup>h</sup>
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
gyakori	dyslipidaemia <sup>i</sup> , emelkedett haematocrit-érték** <sup>j</sup>
nem gyakori	emelkedett szérum kreatinin** <sup>k</sup> , emelkedett szérum húgysav** <sup>l</sup> , emelkedett szérum kálium** <sup>m</sup> , emelkedett szérum foszfát <sup>n</sup>
<b>Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások</b>	
nem gyakori	alsó végtagi amputációk (elsősorban nagylábujj), különösen a szívbetegség nagy kockázatának kitett betegeknél

\* volumen-deplécióval összefüggő; lásd 4.4 pont

\*\* lásd 4.4 pont

<sup>a</sup> A biztonságossági adatok az egyedi pivotális vizsgálatokból (beleértve a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek; idős betegek [ $\geq 55$ -től  $\leq 80$  éves korig]; emelkedett kardiovaszkuláris kockázatú betegek bevonásával végzett vizsgálatok) a mellékhatások általánosságban azonosak voltak a táblázatban foglalt mellékhatásokkal.

- <sup>b</sup> Szomjúság tartalmazza: szomjúság, szájszárazság és polydipsia meghatározásait.
- <sup>c</sup> A bőrkiütés tartalmazza: erythematosus bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés, papularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és vesicularis bőrkiütés meghatározásokat.
- <sup>d</sup> A kanagliflozinnal a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalaton alapul.
- <sup>e</sup> Csonttörést 0,7%-ban és 0,6%-ban jelentettek kanagliflozin 100 mg és 300 mg esetén, összehasonlítva placebo esetén jelentett 0,3%-kal. További információért lásd az alábbiakban a csonttöréssel foglalkozó bekezdést.
- <sup>f</sup> Polyuria vagy pollakisuria tartalmazza: polyuria, pollakisuria, sürgető vizeleési inger, nocturia és megnövekedett vizeletmennyiség meghatározásokat.
- <sup>g</sup> A vulvovaginális candidiasis tartalmazza: vulvovaginális candidiasis, vulvovaginális gombás fertőzés, vulvovaginitis, vaginális fertőzés, vulvitis és gombás genitális fertőzés meghatározásokat.
- <sup>h</sup> Balanitis vagy balanoposthitis tartalmazza: balanitis, balanoposthitis, balanitis candida és gombás genitális fertőzések meghatározásokat.
- <sup>i</sup> A kindulási értékhez képest mért %-os átlagos emelkedések kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg *versus* placebo esetén a következők voltak: összkoleszterin 3,4% és 5,2% *versus* 0,9%; HDL-koleszterin 9,4% és 10,3% *versus* 4,0%; LDL-koleszterin 5,7% és 9,3% *versus* 1,3%; nem-HDL-koleszterin 2,2% és 4,4% *versus* 0,7%; trigliceridek 2,4% és 0,0% *versus* 7,6%.
- <sup>j</sup> A haematocrit átlagos változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,4% és 2,5% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,0% a placebo esetén.
- <sup>k</sup> A kreatinin átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,8% és 4,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.
- <sup>l</sup> A vér urea nitrogén átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 17,1% és 18,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 2,7% a placebo esetén.
- <sup>m</sup> A szérumban kálium átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 0,5% és 1,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,6% a placebo esetén.
- <sup>n</sup> A szérumban foszfát átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 3,6% és 5,1% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

### Válogatott mellékhatások leírása

#### A volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások

A négy, 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat összesített elemzésekor a volumen-deplécióval összefüggő összes mellékhatás (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio, dehidráció és syncope) gyakorisága 100 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,2%, 300 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,3% és a placebo-kezelés mellett 1,1% volt. A két, aktív-kontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezeléssel összefüggő gyakoriság a komparátorokéhoz hasonló volt.

A kizárólagosan kardiovaszkuláris irányú vizsgálatban, amelyben a betegek általában idősebbek voltak és a diabéteszsel összefüggő szövödmények aránya magasabb volt, a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások aránya a 100 mg kanagliflozin mellett 2,8%, a 300 mg kanagliflozin mellett 4,6% és a placebo esetén 1,9% volt.

Ezekkel a mellékhatásokkal összefüggő kockázati tényezők értékelésére nyolc, kontrollos, fázis III, a kanagliflozin mindkét adagjával folytatott vizsgálat nagyobb összesített elemzését (N = 9439) végeztek. Ebben az összesített elemzésben ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága általában magasabb volt kacs-diuretikumokkal kezelt betegek, a vizsgálat megkezdésekor GFR 30 ml/perc – < 60 ml/perc értékű betegek illetve ≥ 75 éves betegek esetén. A kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknél a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 3,2%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,8% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 4,7%-kal. A vizsgálat megkezdésekor GFR 30 ml/perc – < 60 ml/perc vagy CrCl 30 ml/perc – < 60 ml/perc értékű betegek esetén a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 4,8%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,1% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal. A 75 éves vagy idősebb betegeknél a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 4,9%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,7% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kizárólagosan kardiovaszkuláris irányú vizsgálatban és a nagyobb összesített elemzésben nem emelkedett a kanagliflozin-kezelés mellett a volumen-depléció miatt abbahagyott kezelések és a volumen-deplécióval összefüggő súlyos mellékhatások száma.

### Hypoglykaemia inzulinhoz vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerhez kiegészítésként adott kezelés esetén

A hypoglykaemia gyakorisága alacsony (megközelítőleg 4%) volt a kezelési csoportokban, beleértve a placebót is, amikor monoterápiaként vagy kiegészítő kezelésként metforminhoz adták. Amikor a kanagliflozint inzulinhoz adták, hypoglykaemiát 49,3%, 48,2% és 36,8%-ban figyeltek meg a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknél, és súlyos fokú hypoglykaemia 1,8%, 2,7% és 2,5%-ban fordult elő a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknél. Amikor a kanagliflozint egy szulfonilureával végzett kezeléshez adták, hypoglykaemiát 4,1%, 12,5% és 5,8%-ban figyeltek meg a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknél (lásd 4.2 és 4.5 pont).

### Gombás genitális fertőzések

Vulvovaginális candidiasist (beleértve a vulvovaginitist és a vulvovaginális gombás fertőzést) jelentettek 100 mg kanagliflozinnal és 300 mg kanagliflozinnal kezelt nőbetegek 10,4%, illetve 11,4%-ánál a placebóval kezelt nőbetegek 3,2%-ához képest. A jelentett vulvovaginális candidiasis többsége a kanagliflozin-kezelés első négy hónapjában fordult elő. A kanagliflozint szedő nőbetegek 2,3%-a tapasztalt egynél több fertőzést. Összességében vulvovaginális candidiasis miatt az összes nőbeteg 0,7%-a hagyta abba a kanagliflozin-kezelést (lásd 4.4 pont).

Candidás balanitist vagy balanoposthitist jelentettek napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal és napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal kezelt férfi betegek 4,2%, illetve 3,7%-ánál a placebóval kezelt férfi betegek 0,6%-ához képest. A kanagliflozint szedő férfi betegek 0,9%-ának volt egynél több fertőzése. Összességében candidás balanitis vagy balanoposthitis miatt a férfi betegek 0,5%-a hagyta abba a kanagliflozin-kezelést. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek, és egyes esetekben circumcisiót végeztek (lásd 4.4 pont).

### Húgyúti fertőzések

Húgyúti fertőzéseket gyakrabban jelentettek napi egyszeri kanagliflozin 100 mg és 300 mg esetén (5,9% versus 4,3%), a placebo mellett jelentett 4,0%-hoz képest. A fertőzések többsége enyhe vagy közepes fokú volt, súlyos mellékhatások megjelenésének növekedése nélkül. A kanagliflozin-kezelés folytatása mellett a betegek reagáltak a standard kezelésekre.

### Csonttörés

Egy kardiovaszkuláris irányú vizsgálatba bevont 4327, ismert vagy magas kardiovaszkuláris kockázatú beteg esetén a csonttörés gyakorisága 1,6/; 1,6/ és 1,1/100 betegév volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo expozíciókor, a csonttörés kapcsán megfigyelhető aránytalanság elsősorban a kezelés első 26 hetében alakult ki. Más, kanagliflozinnal végzett, 2-es típusú diabetes irányú vizsgálatokban, melyekbe megközelítőleg 5800 fős, diabetesben szenvedő átlagpopulációt vontak be, nem volt megfigyelhető különbség a csonttörés kockázatában a kontrollhoz képest. A kanagliflozin 104 hetes kezelést követően nem befolyásolta károsan a csont ásványianyag-sűrűségét.

### Speciális populációk

#### Idősek (≥ 65 éves)

Nyolc, placebo-kontrollos és aktív-kontrollos vizsgálat összevont elemzéskor az időskorú betegek biztonságossági profilja általánosságban azonos volt a fiatalabb betegekével. A ≥ 75 éves betegeknél magasabb volt a volumen-deplációval összefüggő mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) gyakorisága, 4,9%, 8,7% és 2,6% volt a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozin-kezelést kapó betegeknél, illetve a kontroll-csoportban. A GFR csökkenését (-3,6% és -5,2%) jelentették a 100 mg kanagliflozin és a 300 mg kanagliflozin esetében, a kontroll-csoporthoz (-3,0%) képest (lásd 4.2 és 4.4 pont).

### Metformin

A 2. táblázat szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként mutatja be a metforminnal monoterápiaként kezelt betegeknél jelentkező olyan mellékhatásokat, amelyek nem voltak megfigyelhetőek

kanagliflozint kapó betegnél. A gyakorisági kategóriák a metformin alkalmazási előírásában található információkon alapulnak.

**2. táblázat: A metformin klinikai vizsgálataiban és forgalomba hozatalát követően jelentett mellékhatások előfordulási gyakorisága**

Szervrendszeri kategóriák Gyakoriság	Mellékhatás
<b>Anyagszere és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
nagyon ritka	laktát acidózis, B <sub>12</sub> -vitamin hiány <sup>a</sup>
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
gyakori	ízérzés zavara
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
nagyon gyakori	gastrointestinalis tünetek <sup>b</sup>
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
nagyon ritka	erythema, pruritis, urticaria
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
nagyon ritka	májfunkciós eltérések, hepatitis

<sup>a</sup> A hosszantartó metformin-kezelés a B<sub>12</sub>-vitamin felszívódásának csökkenésével járt, ami nagyon ritkán klinikailag jelentős B<sub>12</sub>-vitamin-hiányt (pl. megaloblastos anaemiát) eredményezhet.

<sup>b</sup> A gastrointestinalis tünetek mint például a hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság leggyakrabban a kezelés kezdetén jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.**

**4.9 Túlادagolás**

Kanagliflozin

Egészséges alanyoknál az egyszeri, 1600 mg-ig terjedő kanagliflozin adagok, illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél 12 héten át naponta kétszer alkalmazott 300 mg kanagliflozin adag általában jól tolerálható volt.

Metformin

Nem figyeltek meg hypoglykaemiát a metformin hidroklorid 85 g-ig terjedő adagjaival, azonban laktát acidózis előfordult ilyen körülmények között. A metformin jelentős túlادagolása vagy az egyidejű kockázatok laktát acidózishoz vezethetnek. A laktát acidózis egy sürgősségi állapot, amit kórházban kell kezelni. A metformin és a laktát eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis.

Terápia

Vokanamet túlادagolás esetén a beteg klinikai státuszától függően ésszerű az általános szupportív intézkedések alkalmazása, pl. a fel nem szívódott anyag eltávolítása az emésztőrendszerből, klinikai monitorozás és szükség esetén vizsgálatok végzése. A metformin és a laktát eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis. A kanagliflozin elhanyagolható mértékben volt eltávolítható 4 órás hemodialízissel. Nem várható, hogy a kanagliflozin peritoneális dialízissel dializálható.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi, ATC kód: A10BD16.

### Hatásmechanizmus

A Vokanamet két antihyperglykaemiás gyógyszert egyesít, melyek eltérő és egymást kiegészítő hatásmechanizmusa javítja a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt: kanagliflozint, ami egy SGLT2 transzporter gátló és a metformin-hidrokloridot, ami a biguanidok csoportjának egyik tagja.

### KANAGLIFLOZIN

A proximális renális tubulusokban expresszált SGLT2 transzporter felelős a tubulusokban filtrálódott glükóz reabszorpciójának legnagyobb részéért. A diabetes mellitusban szenvedő betegeknél kimutatták a megemelkedett renális glükóz-reabszorpciót, ami hozzájárulhat a tartósan emelkedett vércukorszintekhez. A kanagliflozin az SGLT2 orálisan aktív inhibitora. Az SGLT2 gátlásával a kanagliflozin csökkenti a filtrálódott glükóz reabszorpcióját, valamint a glükóz renális küszöbértékét (renal threshold for glucose;  $RT_G$ ), és ezáltal növeli a glükóz vizelettel történő kiválasztódását (UGE), ezzel az inzulintól független mechanizmussal csökkentve az emelkedett vércukorszinteket a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Az SGLT2 gátlással megnövekedett UGE egyúttal ozmotikus diurézishez, a diuretikus hatás pedig a szisztolés vérnyomás csökkenéséhez vezet. Az UGE-növekedés kalóriavesztést és ezáltal testsúlycsökkenést eredményez, amint azt kimutatták 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokban.

A kanagliflozin UGE növelő hatása, amely közvetlenül csökkenti a vércukorszintet, független az inzulintól. A kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban vegyes étkezés által kiváltott, a béta-sejt funkciót értékelő homeosztázis modellben (HOMA béta-sejt) bekövetkező javulást, és javuló béta-sejt inzulin szekréciós választ figyeltek meg.

A fázis III vizsgálatokban napi egyszeri 300 mg kanagliflozin étkezés előtti adagolása a posztprandiális glükózsztint-ingadozás nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, a napi egyszeri 100 mg-os adag esetében megfigyelhető képest. A kanagliflozin 300 mg-os adagjának ezen hatása részben az intestinalis SGLT1 (a belekben található fontos glükóz transzporter) helyi gátlása miatt következhet be, a gyógyszer felszívódását megelőzően, a belekben fellépő átmeneti, magas kanagliflozin koncentrációkkal összefüggésben (a kanagliflozin alacsony potenciálú SGLT1 transzporter inhibitor). A vizsgálatok a kanagliflozin esetében nem mutattak glükóz malabszorpciót.

### METFORMIN

A metformin egy vércukorszint-csökkentő hatású biguanid mely csökkenti mind a bazális mind pedig a posztprandiális plazma glükózsztintet. A metformin nem serkenti az inzulinszekréciót ezáltal nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin három mechanizmuson keresztül fejtheti ki hatását:

- a glükoneogenesis és a glikogenolízis gátlásán keresztül a máj glükóztermelésének csökkentésével,
- az izmokban az inzulin-szenzitivitás növelésével javítva a perifériás glükózfelvételt és hasznosítást,
- és a belekben zajló glükózfelszívódás késleltetésével.

A glikogén-szintetázra hatva a metformin serkenti az intracelluláris glikogén-szintézist. A metformin fokozza a GLUT-1 és GLUT-4 membrán glükóz-transzporterek transzport-kapacitását.

Embereknél a vércukorszintre kifejtett hatásától függetlenül a metforminnak kedvező hatásai vannak a lipidanyagcserére. Ezt terápiás dózissal végzett kontrollos közép- vagy hosszú távú klinikai vizsgálatok során mutatták ki: a metformin csökkenti az összkoleszterin-, az LDL-C- és a trigliceridszinteket.

### A kanagliflozin farmakodinámiai hatásai

A kanagliflozin egyszeri vagy többszöri orális adagját követően a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél az  $RT_G$  dózisfüggő csökkenését és az UGE növekedését figyelték meg. Az  $RT_G$



kb. 13 mmol/l kezdő értékétől kiindulva, a 300 mg-os napi adag mellett a 24-órás átlagos RT<sub>G</sub> maximális szupressziója kb. 4 mmol/l – 5 mmol/l-t eredményezett 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek a fázis I vizsgálatokban, ami a kezelés által indukált hypoglykaemia alacsony kockázatára utal. A fázis I vizsgálatok során, a napi egyszeri 100 mg vagy 300 mg kanagliflozinnal kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő vizsgálati alanyoknál az RT<sub>G</sub> csökkenések megnövekedett UGE-t eredményeztek 77 g/nap – 119 g/nap tartományban; a megfigyelt UGE 308 kcal/nap – 476 kcal/nap kalóriavesztésnek felel meg. A 26 hetes adagolási időszak alatt az RT<sub>G</sub> csökkenései és az UGE növekedései fennmaradtak a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek. A napi vizeletvolumen mérsékelt növekedése (általában < 400 ml – 500 ml) volt megfigyelhető, ami a több napi adagolás során mérséklődött. A kanagliflozin átmenetileg fokozta a vizelettel történő húgysav-kiválasztást (az első napon a kiinduláshoz képest 19%-kal emelkedett, majd a 2. napon 6%-ra és a 13. napon 1%-ra mérséklődött). Ehhez a szérumszintű húgysav-koncentrációnak kb. 20%-os tartós csökkenése társult.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A kanagliflozin és a metformin egyidejű alkalmazását metformin önmagában vagy más vércukorszint-csökkentő gyógyszerrel kombináltan kapó, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek vizsgálták, akiknek nem volt megfelelő a szénhidrátanyagcsere kontrollja.

Vokanamet-tel nem végeztek klinikai hatásossági vizsgálatokat; mindemellett egészséges alanyoknál kimutatták a Vokanamet és az egyidejűleg, külön tablettákban alkalmazott kanagliflozin és metformin közötti bioekvivalenciát.

#### KANAGLIFLOZIN

Kilenc, a kanagliflozin szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra gyakorolt hatását értékelő kettős-vak, kontrollált klinikai hatásossági és biztonságossági vizsgálatban összesen 10 285, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg vett részt, beleértve 5151 metforminnal kombinált kanagliflozinnal kezelt beteget. A kanagliflozint kapó betegek rassz szerinti megoszlása a következő volt: 72% fehér, 16% ázsiai, 4% fekete bőrű és 8% egyéb csoportba tartozó. A betegek 16%-a volt hispán. A betegek megközelítőleg 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 59,6 év volt (21 évestől 96 éves tartományban), 3082 beteg életkora volt  $\geq 65$  év, és 510 betegé volt  $\geq 75$  év. A testtömegindex (Body Mass Index; BMI) a betegek 58%-ánál volt  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

#### Placebo-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint vizsgálták kettős terápiában metforminnal, kettős terápiában egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és pioglitazonnal, kiegészítő terápiaként inzulin mellett és monoterápiában (3. táblázat). Általában véve a kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,001$ ) eredményeket mutatott a placebohoz viszonyítva a szénhidrátanyagcsere kontroll terén, beleértve a glikált hemoglobint (HbA<sub>1c</sub>), a HbA<sub>1c</sub> < 7% értéket elérő betegek százalékát, az éhomi vércukorszint (fasting plasma glucose; FPG) vizsgálat megkezdésekor mért értékéhez képest mért változását és az étkezés után 2 órával mért vércukorszintet (postprandial glucose, PPG). Emellett, a placeboval összevetve a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenését figyelték meg.

**3. táblázat: Hatásossági eredmények a placebo-kontrollos vizsgálatok alapján<sup>a</sup>**

	Kettős kezelés metforminnal (26 hét)		
	kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,94	7,95	7,96
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,79	-0,94	-0,17
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% elérő betegek aránya (%)</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8

<b>Testsúly</b>			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban	88,7	85,4	86,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-3,7	-4,2	-1,2
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával (26 hét)</b>			
	<b>kanagliflozin + metformin és szulfonilurea</b>		<b>placebo + metformin és szulfonilurea</b>
	<b>100 mg</b> (N = 157)	<b>300 mg</b> (N = 156)	<b>(N = 156)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,13	8,13	8,12
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,85	-1,06	-0,13
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% elérő betegek aránya (%)</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Testsúly</b>			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	93,5	93,5	90,8
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,1	-2,6	-0,7
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Inzulinhoz hozzáadott kezelés<sup>d</sup> (18 hét)</b>			
	<b>kanagliflozin + inzulin</b>		<b>placebo + inzulin</b>
	<b>100 mg</b> (N = 566)	<b>300 mg</b> (N = 587)	<b>(N = 565)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,33	8,27	8,20
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,63	-0,72	0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% elérő betegek aránya (%)</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Testsúly</b>			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	96,9	96,7	97,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,8	-2,3	0,1
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (97,5%-os CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glikémiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

<sup>b</sup> p < 0,001 placeboval összehasonlítva.

<sup>c</sup> Nem értelmezhető.

<sup>d</sup> Kanagliflozin mint inzulinhoz hozzáadott kiegészítő terápia (egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül).

A fentiekben bemutatott vizsgálatok mellett egy 18 hetes, egy szulfonilureával végzett kettős terápiás alvizsgálatban és egy 26 hetes, metforminnal és pioglitazonnal végzett hármas terápiás vizsgálatban megfigyelt glikémiás hatásossági eredmények általában hasonlóak voltak az egyéb vizsgálatokban megfigyelttel.

Egy dedikált vizsgálat kimutatta, hogy a metforminnal egyidejűleg, kettős terápiában naponta kétszer adott 50 mg és 150 mg kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns eredményeket hozott a szénhidrátanyagcsere egyensúly terén a placebohoz képest, beleértve a HbA<sub>1c</sub>-t, a HbA<sub>1c</sub> < 7% értéket

elérő betegek százalékát, a vizsgálat megkezdésekor mért FPG érték változását és a testsúlycsökkenést amint azt a 4. táblázat mutatja.

**4. táblázat: Hatásossági eredmények a napi kétszeri adagolású kanagliflozin placebo-kontrollos vizsgálatának alapján<sup>a</sup>**

	kanagliflozin		placebo (N = 93)
	50 mg naponta kétszer (N = 93)	150 mg naponta kétszer (N = 93)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,63	7,53	7,66
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,45	-0,61	-0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,44 <sup>b</sup> (-0, 637; -0,251)	-0,60 <sup>b</sup> (-0,792; -0,407)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% elérő betegek aránya (%)</b>	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5
<b>Testsúly</b>			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban	90,59	90,44	90,37
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,8	-3,2	-0,6
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-3,1; -1,3)	-2,6 <sup>b</sup> (-3,5; -1,7)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) az utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

<sup>b</sup> p < 0,001 placeboval összehasonlítva.

<sup>c</sup> Nem értelmezhető.

<sup>d</sup> p = 0,013 placeboval összehasonlítva

#### Aktív-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint metforminnal való kettős kezelésként glimepiriddel és metforminnal és egy szulfonilureával hármas kezelésként szitagliptinnel hasonlították össze (5. táblázat). A napi egyszeri kanagliflozin 100 mg kettős kezelésként metforminnal a HbA<sub>1c</sub> hasonló csökkenését eredményezte a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest, illetve a 300 mg-os adag a HbA<sub>1c</sub> nagyobb (p < 0,05) csökkenését eredményezte a glimepiridhez képest, így igazolva a non-inferioritást. A kanagliflozin napi egyszeri 100 mg-os és a kanagliflozin napi egyszeri 300 mg-os adagjaival kezelt betegek kisebb arányban (5,6%, illetve 4,9%) tapasztaltak legalább egy hypoglykaemiás epizódot/eseményt a kezelés 52 hete alatt a glimepiriddel kezelt csoporttal (34,2%) összehasonlítva. Egy, a kanagliflozin napi egyszeri 300 mg-os adagját metforminnal és egy szulfonilureával hármas terápiában adott szitagliptin 100 mg-os adagjával összehasonlító vizsgálatban a kanagliflozin nem alacsonyabb (p < 0,05) és nagyobb mértékű (p < 0,05) HbA<sub>1c</sub>-csökkenést eredményezett, mint a szitagliptin. A kanagliflozin napi egyszeri 300 mg és a szitagliptin 100 mg adagja mellett a hypoglykaemiás epizódok/események incidenciája 40,7%, illetve 43,2% volt. Mind a glimepiriddel, mind a szitagliptinnel összevetve szignifikáns javulás volt továbbá megfigyelhető a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenésében.

**5. táblázat: Hatásossági eredmények aktív kontrollos vizsgálatok alapján<sup>a</sup>**

	Kettős kezelés metforminnal glimepiridhez képest (52 hét)		
	kanagliflozin + metformin		glimepirid (titrált) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,78	7,79	7,83
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,82	-0,93	-0,81
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% elérő betegek aránya (%)</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Testsúly</b>			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	86,8	86,6	86,6

(átlag) kg-ban megadva			
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-4,2	-4,7	1,0
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával szitagliptinhez képest (52 hét)</b>			
	<b>kanagliflozin 300 mg + metformin és szulfonilurea (N = 377)</b>	<b>szitagliptin 100 mg + metformin és szulfonilurea (N = 378)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,12	8,13	
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,03	-0,66	
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/A	
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% elérő betegek aránya (%)</b>	47,6	35,3	
<b>Testsúly</b>			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	87,6	89,6	
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,5	0,3	
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/A	

<sup>a</sup> A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glikémiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

<sup>b</sup>  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> Nem értelmezhető.

<sup>d</sup>  $p < 0,001$ .

### Különleges betegcsoportok

Két, különleges betegcsoportokkal (idős betegek és kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegek vagy olyan betegek akiknél magas a kardiovaszkuláris betegség kockázata) végzett vizsgálatban a kanagliflozint a betegek aktuális, stabil antidiabetikus-kezeléséhez adták (diéta, monoterápia vagy kombinált terápia).

### Idős betegek

Összesen 714 olyan  $\geq 55 - \leq 80$  éves beteg (227,  $65 - < 75$  éves beteg és 46,  $75 - < 80$  éves beteg) vett részt egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 26 hetes vizsgálatban, akiknek az aktuális antidiabetikus kezelése (vércukorszint-csökkentő gyógyszerek és/vagy diéta és testmozgás) nem biztosított kielégítő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt. A HbA<sub>1c</sub> a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,001$ ), -0,57%-os és -0,70%-os változása volt megfigyelhető napi egyszeri 100 mg-os és napi egyszeri 300 mg-os adag mellett a placebohoz képest (lásd 4.2 és 4.8 pont).

### Azon betegek, akiknél a GFR 45 ml/perc – < 60 ml/perc közötti

Azon betegek ( $n = 721$ ) összesített elemzésekor, akiknél a kiinduláskor a GFR 45 ml/perc – < 60 ml/perc közötti volt, a kanagliflozin klinikailag jelentősen csökkentette a HbA<sub>1c</sub> értékeket a placebohoz képest, a 100 mg-os kanagliflozin esetében -0,47%-os, a 300 mg-os kanagliflozin esetében pedig -0,52%-os csökkenést tapasztaltak. A kiinduláskor 45 ml/perc – < 60 ml/perc közötti GFR értékkel rendelkező betegeknek a 100 mg-os kanagliflozinnal történő kezelés átlagosan -1,8%-os illetve a 300 mg-os kanagliflozin-kezelés átlagosan -2,0%-os javulást mutatott a testtömegben a placebohoz képest.

A kiindulási 45 ml/perc – < 60 ml/perc közötti GFR értékkel rendelkező betegek többsége inzulin és/vagy szulfonilurea kezelésben részesült (85% [614/721]). Összhangban a várható hipoglikémia fokozódással, ha egy hipoglikémiával nem összefüggésbe hozható gyógyszerrel egészítik ki az inzulin

és /vagy sulfonilurea kezelést, amikor kanagliflozint adtak inzulinhoz és/vagy sulfonilurea-hoz, a hipoglikémiás epizódok/események gyakoribbá váltak (lásd 4.8 pont).

#### Éhomi plazma glükózsztint

Négy, placebo-kontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezelést monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a placebóval összehasonlítva a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest csökkentette az FPG-t; a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,2 mmol/l-től -1,9 mmol/l-ig, illetve a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -1,9 mmol/l-től -2,4 mmol/l-ig terjedően. Ezek a csökkenések a kezelés időtartama alatt fennmaradtak, és a kezelés első napját követően közel maximálisak voltak.

#### Posztprandiális glükózsztint

Vegyes étkezés mellett a kanagliflozin-kezelést monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a placebóhoz viszonyítva az étkezés előtti vércukorszint-csökkenés és a csökkent posztprandiális glükózsztint ingadozások következtében a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest csökkentette a posztprandiális vércukorszintet, a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,5 mmol/l-től -2,7 mmol/l-ig, illetve a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -2,1 mmol/l-től -3,5 mmol/l-ig.

#### Testsúly

A kanagliflozin 100 mg és 300 mg-os napi egyszeri adagja kettős vagy hármas kiegészítő terápiában metforminnal a testsúly statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte a 26. hétre a placebóhoz képest. Két, 52 hetes aktív-kontrollos vizsgálatban, amelyekben a kanagliflozint a glimepiriddel és a szitagliptinnel hasonlították össze, a kanagliflozin metformin mellett kiegészítésként alkalmazva a testsúly tartós és statisztikailag szignifikáns átlagos csökkenését eredményezte, ami a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagja esetén -4,2%, illetve -4,7% volt a glimepirid és a metformin kombinációjával összevetve (1,0%), és a metforminnal és egy sulfonilureával kombinált napi egyszeri kanagliflozin 300 mg esetén -2,5% volt a metforminnal és egy sulfonilureával kombinált szitagliptinnel összevetve (0,3%).

A metforminnal végzett aktív-kontrollos, kettős terápiás vizsgálatban résztvevő betegek egy alcsoportja (N = 208), akiknél kettős röntgenfoton abszorpciometria (DXA) és hasi komputer tomográfiás (CT) vizsgálatokat végeztek a testösszetétel megállapítására, azt mutatta, hogy a kanagliflozinnal elért testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be, hasonló mennyiségű visceralis és abdominális subcutan zsírvastagság mellett. Kétszázötvenegy (211) beteg vett részt az idősebb betegek részvételével végzett klinikai vizsgálatból a DXA elemzéssel végzett testösszetétel alvizsgálatban. Ez azt mutatta, hogy a placebóhoz képest a kanagliflozinnal összefüggő testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be. A csontsűrűség nem változott jelentősen a trabecularis és a corticalis régiókban.

#### Kardiovaszkuláris biztonságosság

A fázis II és fázis III klinikai vizsgálatokban 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 9632 betegnél előre meghatározott interim meta-analízist végeztek az értékelt főbb kardiovaszkuláris események tekintetében, beleértve azt a folyamatban lévő kardiovaszkuláris vizsgálatban részt vevő 4327 beteget is (44,9%), akiknél fennáll a kardiovaszkuláris betegség vagy annak magas kockázata. A kanagliflozin (mindkét adag összevonva) esetén az összetett elsődleges végpont (kardiovaszkuláris halálozás, nem fatális stroke, nem fatális myocardialis infarctus és kórházi ellátást igénylő instabil angina eseményekig eltelő idő) relatív kockázata a kombinált aktív és placebo komparátorokkal szemben 0,91 (95%-os CI: 0,68; 1,22) volt; ezért a kanagliflozin esetén a komparátorokhoz képest nem volt bizonyíték a kardiovaszkuláris kockázat növekedésére. A relatív kockázatok a 100 mg-os és a 300 mg-os napi egyszeri kanagliflozin adagok esetén hasonlóak voltak.

#### Vérnyomás

A négy, 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat (N = 2313) elemzésében a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagjaival végzett kezelés a szisztolés vérnyomás -3,9 Hgmm-es és -5,3 Hgmm-es átlagos csökkenését eredményezte a placebóval összehasonlítva (-0,1 Hgmm), valamint a diasztolés vérnyomásra gyakorolt kisebb hatást a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi

egyszeri adagjai esetén -2,1 Hgmm és -2,5 Hgmm átlagos változás mellett, a placebóval összehasonlítva (-0,3 Hgmm). A szívritmusban nem következett be figyelemre méltó változás.

#### Betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a $HbA_{1c} > 10\%$ és $\leq 12\%$ közötti

A vizsgálat megkezdésekor  $HbA_{1c} > 10\%$  -  $\leq 12\%$  értékű, monoterápiában kanagliflozinnal kezelt betegek alvizsgálatában a kanagliflozin 100 mg-os és 300 mg-os napi egyszeri adagjai a  $HbA_{1c}$  (placebóra nem korrigált) -2,13%-os illetve -2,56%-os csökkenését eredményezték a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest.

### METFORMIN

A prospektív, randomizált (UKPDS) vizsgálat állapította meg az intenzív vércukorszint-kontroll hosszú távú előnyét 2-es típusú diabetes mellitusban. Az önmagában alkalmazott diéta sikertelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek elemzése az alábbiakat mutatta ki:

- a diabetes mellitusszal kapcsolatos bármely komplikáció abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése a metformin csoportban (29,8 esemény/1000 betegév) *versus* az önmagában alkalmazott diéta (43,3 esemény/1000 betegév),  $p = 0,0023$  és *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápia csoportok. (40,1 esemény/1000 betegév),  $p = 0,0034$
- a diabetes mellitusszal kapcsolatos bármely mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 7,5 esemény/1000 betegév, diéta önmagában 12,7 esemény/1000 betegév,  $p = 0,017$
- a teljes mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 13,5 esemény/1000 betegév *versus* diéta önmagában 20,6 esemény/1000 betegév, ( $p = 0,011$ ) és *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápia csoportok: 18,9 esemény/1000 betegév ( $p = 0,021$ )
- a myocardialis infarctus abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 11 esemény/1000 betegév, diéta önmagában 18 esemény/1000 betegév, ( $p = 0,01$ ).

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Vokanamet vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### VOKANAMET

Egészséges alanyokkal végzett bioekvivalencia vizsgálatok alapján a Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, és 150 mg/1000 mg kombinált tablettái bioekvivalensek a kanagliflozin és a metformin megfelelő dózisainak önálló tablettákban történő egyidejű adásával.

A Vokanamet 150 mg/1000 mg étellel együtt való alkalmazása nem eredményezett változást a kanagliflozin összexpozíciójában. Nem volt változás a metformin AUC értékében; mindemellett a metformin átlagos csúcs plazmakoncentrációja 16%-kal csökkent, amikor étellel együtt alkalmazták. A csúcs plazmakoncentráció elérésének késleltetését figyelték meg mindkét komponens esetében (2 óra a kanagliflozin és 1 óra a metformin esetében), nem éhomba adva. Ezek a változások valószínűleg klinikailag nem relevánsak. Ahogy a metformint a gasztrointesztinális mellékhatások incidenciájának csökkentése érdekében étellel együtt javasolt alkalmazni, úgy a metforminnal összefüggő gasztrointesztinális intolerálhatóság csökkentése érdekében javasolt a Vokanamet étellel együtt történő bevétele.

### KANAGLIFLOZIN

A kanagliflozin farmakokinetikája alapvetően hasonló az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetén. Egészséges alanyoknak adott egyszeri 100 mg és 300 mg orális adag után a kanagliflozin gyorsan felszívódott, a csúcs plazmakoncentrációt (medián  $T_{max}$ ) az adag beadása után 1 - 2 órával érte el. A kanagliflozin plazma  $C_{max}$  és az AUC 50 mg és 300 mg között a

dózissal arányos módon emelkedett. A látszólagos terminális felezési idő ( $t_{1/2}$ ) (a középérték  $\pm$  normál szórással megadva)  $10,6 \pm 2,13$  óra, illetve  $13,1 \pm 3,28$  óra volt 100 mg és 300 mg adag esetén. A 100 mg és 300 mg kanagliflozin napi egyszeri adagolásakor dinamikus egyensúlyi állapot 4 - 5 nap után állt be. A kanagliflozin nem mutat időfüggő farmakokinetikai tulajdonságokat, és a többszöri 100 mg és 300 mg adag alkalmazását követően legfeljebb 36%-ban halmozódik fel a plazmában.

#### Felszívódás

A kanagliflozin átlagos abszolút orális biohasznosulása kb. 65%. A kanagliflozin magas zsírtartalmú étellel történő együttes adása nem volt hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára, ezért a kanagliflozin bevehető étellel együtt vagy anélkül (lásd 4.2 pont).

#### Eloszlás

Egészséges alanyoknál a kanagliflozin átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban ( $V_d$ ) egyszeri intravénás infúziót követően 83,5 liter volt, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A kanagliflozin erőteljesen kötődik a plazmafehérjékhez (99%), legfőképpen az albuminhoz. A fehérjekötődés független a kanagliflozin plazmakoncentrációjától. A plazmafehérjéhez való kötődés nem módosul jelentősen vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

#### Biotranszformáció

A kanagliflozin legfőbb metabolikus eliminációs útvonala az *O*-glükuronidáció, a kanagliflozint elsősorban az UGT1A9 és az UGT2B4 glükuronidálja két inaktív *O*-glükuronid metabolitá. A kanagliflozin CYP3A4-mediált (oxidatív) metabolizmusa embereknél minimális (kb.7%).

*In vitro* vizsgálatokban a kanagliflozin a terápiásnál magasabb koncentrációknál nem gátolta a citokróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9-et, és nem indukálta a CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4-et. *In vivo* a CYP3A4-re gyakorolt, klinikailag releváns hatás nem volt megfigyelhető (lásd 4.5 pont).

#### Elimináció

Egészséges alanyoknál egyszeri orális [ $^{14}$ C]-kanagliflozin adag alkalmazását követően az alkalmazott radioaktív dózis 41,5%-át, 7,0%-át és 3,2%-át nyerték vissza a székletből kanagliflozinként, hidroxilált metabolitként, illetve *O*-glükuronid metabolitként. A kanagliflozin enterohepatikus körforgása elhanyagolható volt.

Az alkalmazott radioaktív dózissal kb. 33%-a választódott ki a vizeletben, elsősorban *O*-glükuronid metabolitok formájában (30,5%). A dózis kevesebb mint 1%-a választódott ki változatlanul kanagliflozinként a vizeletben. A kanagliflozin 100 mg és 300 mg adag renális clearance-e az 1,30 ml/perc - 1,55 ml/perc tartományba esett.

A kanagliflozin alacsony clearance-ű hatóanyag, melynek az átlagos szisztémás clearance-e kb. 192 ml/perc egészséges alanyoknál intravénás alkalmazást követően.

#### Különleges betegcsoportok

##### Vesekárosodás

Egy egyszeri dózissal végzett nyílt vizsgálat a (CrCl felhasználásával, a Cockcroft-Gault-egyenlet alapján osztályozott) különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén a kanagliflozin 200 mg-jának farmakokinetikáját vizsgálta egészséges vizsgálati alanyokkal összevetve. A vizsgálatban 8 normál veseműködésű (CrCl  $\geq$  80 ml/perc) alany, 8 enyhe fokú vesekárosodásban (CrCl 50 ml/perc –  $<$  80 ml/perc) szenvedő alany, 8 közepes fokú vesekárosodásban (CrCl 30 ml/perc –  $<$  50 ml/perc) szenvedő alany és 8 súlyos vesekárosodásban (CrCl  $<$  30 ml/perc) szenvedő alany, valamint 8 hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő (end-stage renal disease – ESRD) alany vett részt.

A kanagliflozin  $C_{max}$ -értéke az enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén mérsékelt, sorrendben 13%, 29% és 29%-kal, a hemodializált alanyok esetében azonban nem emelkedett. Egészséges alanyokkal összevetve a kanagliflozin AUC-értéke enyhe, közepes fokú és

súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén sorrendben kb. 17%, 63%, és 50%-kal emelkedett, de hasonló volt az ESRD alanyoknál és az egészséges alanyoknál.

A hemodialízis elhanyagolható mértékben távolította el a kanagliflozint.

#### Májkárosodás

Normális májműködésű alanyokkal összevetve a kanagliflozin  $C_{max}$  és  $AUC_{\infty}$  értékre vonatkozó geometriai átlag aránya 107%, illetve 110% volt Child-Pugh A stádiumú (enyhe fokú májkárosodás), és 96%, illetve 111% volt Child-Pugh B stádiumú (közepes fokú) alanyoknál a kanagliflozin egyszeri 300 mg-os adagjának alkalmazását követően.

Ezek a különbségek nem tekinthetők klinikailag jelentősnek.

#### Idősek ( $\geq 65$ éves)

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a kanagliflozin farmakokinetikájára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

#### Gyermekek és serdülők

A kanagliflozin farmakokinetikáját és farmakodinámiáját egy gyermekgyógyászati fázis I vizsgálat vizsgálta 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő,  $\geq 10$  és  $< 18$  éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél. A megfigyelt farmakokinetikai és farmakodinámiás válaszok megegyezők voltak a felnőtt alanyoknál tapasztaltakkal.

#### Egyéb különleges betegcsoportok

##### Farmakogenetika

Mind az UGT1A9, mind pedig az UGT2B4 genetikai polimorfizmusnak van kitéve. Klinikai adatoknak egy összevont analízisében a kanagliflozin  $AUC$ -jének 26%-os és 18%-os növekedését figyelték meg az UGT1A9\*1/\*3 allélt illetve az UGT2B4\*2/\*2 allélt hordozóknál. Nem várható, hogy a kanagliflozin expozíciójának ezen növekedései klinikailag relevánsak legyenek. A homozigóta hatás (UGT1A9\*3/\*3, frekvencia  $< 0,1\%$ ) valószínűleg kifejezettebb, mindazonáltal azt nem vizsgálták.

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nem, rassz/etnikai hovatartozás vagy a testtömegindex nincs klinikailag jelentős hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára.

## METFORMIN

#### Felszívódás

Egy metformin-hidroklorid tableta orális dózisát követően a  $C_{max}$  körülbelül 2,5 órán belül ( $T_{max}$ ) alakult ki. Egészséges egyéneknél egy 500 mg-os vagy 850 mg-os metformin-hidroklorid tableta abszolút biohasznosulása körülbelül 50-60%. Egy orális dózist követően a fel nem szívódott, székletből visszanyerhető rész 20-30% volt.

Orális alkalmazást követően a metformin felszívódása telítődést mutat, és nem teljes. Feltételezik, hogy a metformin-felszívódás farmakokinetikája nem lineáris.

A metforminra vonatkozó ajánlott adagokat és adagolási sémákat követve a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja 24-28 óra alatt alakul ki, és értéke általában kisebb, mint  $1 \mu\text{g/ml}$ . Kontrollos klinikai vizsgálatokban a  $C_{max}$  nem lépte túl az  $5 \mu\text{g/ml}$  értéket, még a maximális dózisoknál sem.

Az étel csökkenti és kismértékben késlelteti a metformin felszívódásának mértékét. Egy 850 mg-os tableta orális alkalmazását követően a plazmakoncentráció csúcsa 40%-kal volt alacsonyabb, az  $AUC$  25%-kal csökkent, és a plazmakoncentráció csúcsának eléréséhez szükséges idő 35 perccel nőtt. Ezen megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

#### Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin bejut a vörösvértestekbe. A vérre vonatkozó csúcsérték alacsonyabb, mint a plazmára vonatkozó csúcs, és ezek körülbelül egyidőben



jelentkeznek. A vörösvértestek nagy valószínűséggel egy másodlagos eloszlási kompartmentet képviselnek. Az átlagos eloszlási térfogat ( $V_d$ ) 63 és 276 l között van.

#### Biotranszformáció

A metformin változatlan formában választódik ki a vizeletbe. Emberekben metabolitokat nem azonosítottak.

#### Elimináció

A metformin vese-clearance-e  $> 400$  ml/perc, ami azt jelzi, hogy a metformin-hidroklorid glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval ürül. Egy orális dózist követően a látszólagos, végső eliminációs felezési idő kb. 6,5 óra.

Károsodott vesefunkció esetén a vese clearance a kreatininnel arányosan csökken, és így az eliminációs felezési idő meghosszabbodása a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

#### Gyermekek és serdülők

Egyszeri dózisos vizsgálat: egyszeri, 500 mg-os metformin-hidroklorid dózist követően gyermekbetegek az egészséges felnőtteknél megfigyelthez hasonló farmakokinetikai profilt mutattak.

Többszöri dózisos vizsgálat: az adatok egy vizsgálatra korlátozódnak. Gyermekbetegek esetében 7 napig naponta kétszer adott, 500 mg-os ismételt dózisokat követően a csúcs  $C_{max}$  és az  $AUC_{0-t}$  körülbelül 33%-kal ill. 40%-kal csökkent összehasonlítva 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttekkel, akik 14 napig naponta kétszer 500 mg ismételt dózisokat kaptak. Ennek korlátozott a klinikai jelentősége, mivel az adag a szénhidrátanyagcsere-egyensúly alapján egyénileg titrált.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### Kanagliflozin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A kanagliflozin nem mutatott a fertilitásra és a korai embrionális fejlődésre gyakorolt hatást patkányokban a maximális ajánlott human adag (maximum recommended human dose; MRHD) expozíciójánál legfeljebb 19-szer nagyobb expozíció mellett.

Egy, patkányokon végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a lábközépcsontok késői csontosodását figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójának 73-szor ill. 19-szer nagyobb szisztémás expozíciójánál. Nem ismert, hogy a késői csontosodás a kanagliflozin, felnőtt patkányokban megfigyelt kalcium homeosztázisra való hatásának tulajdonítható-e.

Egy pre-, illetve posztnatális fejlődési vizsgálatban a vemhesség 6. napjától a szoptatás 20. napjáig a nőstény patkányoknál alkalmazott kanagliflozin a hím és nőstény utódok testsúlyának csökkenését eredményezte az anyaállatnál toxikus  $> 30$  mg/kg/nap adagok mellett (a kanagliflozin maximális ajánlott human adagja [maximum recommended human dose; MRHD] esetén a humán expozíciós szint  $\geq 5,9$ -szeresének megfelelő expozíció). Az anyai toxicitás hatása a csökkent testsúlynövekedésre korlátozódott.

A felnőtt patkányokon megfigyelt hatásokkal összevetve fiatal patkányokon a születés 1. napjától a 90. napig alkalmazott kanagliflozinnal végzett vizsgálat nem mutatott megnövekedett érzékenységet. Mindamelllett a megfigyelhető hatással még nem rendelkező szintnél (No Observable Effect Level; NOEL) a vesemedence dilatációját figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójának 2,4-szeres ill. 0,6-szeres expozíciói mellett, és nem fejlődtek teljesen vissza a kb. 1 hónapos gyógyulási periódus alatt. A fiatal patkányoknál észlelt maradandó renális leletek nagy valószínűséggel a fejlődő patkányvese kanagliflozin miatt megnövekedett vizeletmennyiség kezelésének csökkent képességének tulajdonítható, mivel a patkányvese funkcionális kifejlődése 6 hetes korig tart.

Egy kétéves, 10, 30 és 100 mg/kg adaggal végzett vizsgálatban a kanagliflozin hím és nőstény egerekben nem növelte a daganatok előfordulásának gyakoriságát. A legmagasabb, 100 mg/kg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 14-szerese. Hím patkányok esetében a kanagliflozin mindegyik vizsgált adag (10, 30 és 100 mg/kg) esetén növelte a herék Leydig-sejtes daganatainak incidenciáját; a legalacsonyabb, 10 mg/kg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 1,5-szerese. Hím és nőstény patkányokban a kanagliflozin nagyobb adagjai (100 mg/kg) növelték a pheochromocytomák és a renális tubuláris daganatok incidenciáját; az AUC-expozíció alapján, pheochromocytomák és renális tubuláris daganatok esetén 30 mg/kg/nap mellett a NOEL a 300 mg-os napi klinikai adag melletti expozíció 4,5-szerese. Preklinikai és klinikai mechanisztikus vizsgálatok alapján a Leydig-sejtes daganatokat, a renális tubuláris daganatokat és a pheochromocytomákat patkány-specifikusnak tekintik. Úgy tűnik, hogy patkányokban a kanagliflozin által indukált renális tubuláris daganatokat és pheochromocytomákat a szénhidrát malabszorpció idézi elő a kanagliflozin a patkányok bélben történő SGLT1 gátlásának következtében; a mechanisztikus klinikai vizsgálatok a maximális ajánlott klinikai adag legfeljebb kétszeresének megfelelő kanagliflozin adagjai mellett emberben nem igazolták a szénhidrát malabszorpciót. A Leydig-sejtes daganatok a luteinizáló hormon (LH) növekedéséhez kapcsolódnak, amely patkányok esetén a Leydig-sejtes daganatok kifejlődésének ismert mechanizmusa. Egy 12 hetes klinikai vizsgálatban a stimulálatlan LH nem növekedett kanagliflozinnal kezelt hím patkányokban.

### Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Környezeti kockázatbecslés: a klinikai alkalmazás során a Vokanamet összetevői közül sem a kanagliflozinnal sem a metforminnal összefüggésben nem jelent környezeti kockázatot.

### Kanagliflozin/Metformin

Egy patkányokkal végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban az önmagában adott metformin (300 mg/kg/nap) elmaradó/hiányos csontosodást okozott, míg az önmagában adott kanagliflozinnal (60 mg/kg/nap) nem voltak hatásai. A kanagliflozin/metformin 60/300 mg/kg/nap adagjának alkalmazásakor (a 300/2000 mg dózissal vonatkozó kanagliflozin és metformin klinikai expozíció 11-szeres ill. 13-szoros expozíciói) ezek a hatások kifejezettebbek voltak, mint az önmagában adott metformin esetén.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz  
Hipromellóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Magnézium-sztearát

#### Filmbevonat:

#### Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta

Makrogol (3350)  
Polivinil-alkohol  
Talkum  
Titán-dioxid (E171)  
Vörös vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172)

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta

Makrogol (3350)

Polivinil-alkohol

Talkum

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta

Makrogol (3350)

Polivinil-alkohol

Talkum

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta

Makrogol (3350)

Polivinil-alkohol

Talkum

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos zárással, indukciós gyűrűvel és nedvességekötővel ellátva.

A tartály 20 vagy 60 filmtablettát tartalmaz.

Kiszerelés:

1 x 20 filmtabletta

1 x 60 filmtabletta

180 (3 x 60) filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta

EU/1/14/918/001 (20 tableta)

EU/1/14/918/002 (60 tableta)

EU/1/14/918/003 (180 tableta)

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta

EU/1/14/918/004 (20 tableta)

EU/1/14/918/005 (60 tableta)

EU/1/14/918/006 (180 tableta)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta

EU/1/14/918/007 (20 tableta)

EU/1/14/918/008 (60 tableta)

EU/1/14/918/009 (180 tableta)

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta

EU/1/14/918/010 (20 tableta)

EU/1/14/918/011 (60 tableta)

EU/1/14/918/012 (180 tableta)

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 23.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KARTON DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta  
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta  
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta  
kanagliflozin/metformin-hidroklorid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.  
50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.  
150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.  
150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

20 filmtabletta  
60 filmtabletta  
60 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás egységei egyenként nem hozhatók forgalomba.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### TARTÁLY CÍMKÉJE

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta  
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta  
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta  
kanagliflozin/metformin-hidroklorid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.  
50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.  
150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.  
150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

20 filmtabletta  
60 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### CÍMKE (gyűjtőcsomagolás)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta  
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta  
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta  
kanagliflozin/metformin-hidroklorid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.  
50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.  
150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.  
150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 180 filmtabletta (3 db, egyenként 60 tablettát tartalmazó tartály)

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

## **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

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



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta**  
**Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta**  
**Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta**  
**Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta**

kanagliflozin/metformin-hidroklorid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Vokanamet és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vokanamet szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vokanamet-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vokanamet-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer a Vokanamet és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Vokanamet két különböző összetevőt tartalmaz, ezeket kanagliflozinnak és metforminnak hívják. Ez a két összetevő együtt, egymástól eltérő módon csökkenti a vércukorszintet 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtt betegeknél.

Ezt a gyógyszert alkalmazzák önmagában vagy együtt más, az Ön 2-es típusú cukorbetegsége kezelésére szolgáló gyógyszerekkel (mint pl. inzulinnal, DPP-4 gátlóval [pl. szitagliptin, szaxagliptin vagy linagliptin], egy szulfonilureával [pl. glimepirid vagy glipizid] vagy pioglitazonnal), melyek csökkentik a vércukorszintet. Lehet, hogy ezek közül a gyógyszerek közül már egyet vagy többet is szed a 2-es típusú cukorbetegsége kezelésére. A Vokanamet-et akkor alkalmazzák, ha az Ön vércukorszintjét nem lehet jól beállítani önmagában adott metforminnal vagy más, a diabétesz kezelésre szolgáló gyógyszerrel együtt. Ha Ön már kanagliflozint és metformint is szed különálló tabletták formájában, a Vokanamet egy tablettával helyettesítheti ezeket a tablettákat.

Fontos, hogy továbbra is betartsa kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és a testmozgásra vonatkozó tanácsokat.

### **Mit nevezünk 2-es típusú diabétesznek?**

A 2-es típusú diabétesz egy olyan betegség, amikor a szervezet nem termel elég inzulint vagy nem képes az általa megfelelő mennyiségben termelt inzulin felhasználására. Túl sok cukor is termelődhet

a szervezetében. Ilyenkor magas vércukorszint (glükózsint) alakul ki. Ez az állapot súlyos egészségügyi következményekhez vezethet, mint a szívbetegség, vesebetegség, vakság és amputáció.

## 2. Tudnivalók a Vokanamet szedése előtt

### Ne szedje a Vokanamet-et:

- ha allergiás a kanagliflozinra, a metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha májbetegségben szenved,
- ha veseműködése súlyosan csökkent,
- ha nem beállított diabétesze (cukorbetegsége) van, amely például súlyos hiperglikémiával (magas vércukorszinttel), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors súlyvesztéssel, laktátacidózissal (tejsavas acidózissal) (lásd "A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata" című részt) vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis lényege, hogy a ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyság, vagy a szokatlan, gyümölcsös szagú lehelet.
- ha súlyos fertőzése van,
- ha szervezete sok vizet veszít (kiszáradás), például hosszan tartó vagy súlyos hasmenés miatt vagy mert egymás után többször hányt,
- ha diabéteszes prekómája volt,
- ha nemrégiben szívrohama vagy súlyos vérkeringési zavara volt, például „sokk”, vagy nehézlégzése van,
- ha nagy mennyiségű alkoholt iszik (akár minden nap, akár csak alkalmanként),
- ha nemrégiben szívelégtelensége volt vagy jelenleg szívelégtelensége van.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

#### **A laktát acidózis (tejsavas acidózis) kockázata**

A Vokanamet egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktát acidózist (tejsavas acidózist) okozhat, különösen, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően. A laktát acidózis (tejsavas acidózis) kialakulásának esélye szintén fokozódik nem beállított diabétesz (cukorbetegség), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, dehidratáció (testfolyadékhiány; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test egy részének oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben).

Ha a fentiek közül bármelyik Önre vonatkozik, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

**Rövid ideig hagyja abba a Vokanamet szedését, ha olyan betegsége van, amely dehidratációval (jelentős testfolyadékhiánnyal) járhat, például súlyos hányás, hasmenés, láz vagy hőhatás, vagy ha a szokásosnál kevesebb folyadékot fogyaszt. További utasításért forduljon kezelőorvosához.**

**Hagyja abba a Vokanamet szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a laktát acidózis (tejsavas acidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet.**

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,
- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

A laktát acidózis (tejsavas acidózis) sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

A gyógyszer szedése előtt és a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- arról, hogy mit tehet Ön a kiszáradás megelőzése érdekében.
- ha 1-es típusú cukorbetegsége van (amikor a szervezete egyáltalán nem termel inzulint). A Vokanamet-et nem szabad alkalmazni ilyen állapot kezelésére.
- ha Ön gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságot, gyors és mély lélegzést, zavartságot, szokatlan álmodást vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémes ízt érez a szájában, vagy megváltozik a vizelete vagy a verejtéke szaga, azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórházba. Ezek a tünetek a „diabéteszes ketoacidózis” jelei lehetnek, egy olyan ritka, de súlyos, néha életveszélyes problémáé, ami a cukorbetegségben, a vizeletében vagy a vérében található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki, amit vizsgálatokkal lehet kimutatni. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának a kockázata magasabb lehet tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, kiszáradás, az inzulin adagjának hirtelen csökkentése vagy egy nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulinszükséglet következtében.
- ha kórtörténetében súlyos szívbetegség szerepel, vagy ha szélütése volt.
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek csökkentik a vérnyomását (vérnyomáscsökkentők), és a kórtörténetében alacsony vérnyomás betegség szerepel (hipotenzió). További információkat alább, az „Egyéb gyógyszerek és a Vokanamet” részben talál
- fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze a lábait és kövesse az Önt kezelő egészségügyi szakember lábápolásra és megfelelő hidratálásra vonatkozóan adott további tanácsait. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha sebeket vagy elszíneződést észlel, vagy ha érzékenységet tapasztal vagy fáj a lába. Egyes vizsgálatok azt jelzik, hogy a kanagliflozin-szedés hozzájárulhatott az alsó végtagi amputáció (elsősorban nagylábujj-amputáció) kockázatához.

### **Veseműködés**

A Vokanamet kezelés megkezdése előtt és a kezelés során vérvizsgálattal fogják ellenőrizni a veseműködését. Kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség idősebb vagy romló veseműködésű betegeknél.

### **Műtét**

Ha Önnek nagyobb műtetre van szüksége, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie a Vokanamet szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Vokanamet szedését.

Kezelőorvosa el fogja dönteni, ha Önnek bármilyen más, vércukorszint-csökkentő kezelésre van szüksége, amikor abbahagyja a Vokanamet szedését. Nagyon fontos, hogy pontosan kövesse kezelőorvosa utasításait.

### **Vizeletcukor**

A kanagliflozin hatása miatt a gyógyszer szedésének ideje alatt a vizelet cukorvizsgálatának eredménye pozitív lesz.

### **Gyermekek és serdülők**

A Vokanamet nem javasolt 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők számára.

### **Egyéb gyógyszerek és a Vokanamet**

Ha Önnél kontrasztanyagos röntgenvizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szükség, amelynek során vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie a Vokanamet szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Vokanamet szedését.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert ez a gyógyszer befolyásolhatja számos más gyógyszer hatását. Más gyógyszerek is befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását. Gyakoribb vércukorszint- és veseműködés-ellenőrzésekre lehet szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja a Vokanamet dózist. Különösen fontos, hogy megemlítsa az alábbiakat:

- akár inzulint vagy egy szulfonilureát (mint glimepirid vagy glipizid) diabétesz kezelésére – lehet, hogy kezelőorvosa csökkenteni akarja ezeknek az adagját, hogy megelőzze a túl alacsony vércukorszint kialakulását (hipoglikémia).
- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (diuretikumok [vízhajtók]),
- lyukaslevelű orbáncfű (depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény),
- karbamazepin, fenitoin, vagy fenobarbital (görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek),
- efavirenz vagy ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszerek),
- rifampicin (tuberkulózis kezelésre használt antibiotikum),
- kolesztiramin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére használt gyógyszer). Lásd 3. „Hogyan kell szedni ezt a gyógyszert” pontot.
- digoxin vagy digitoxin (bizonyos szívbetegségek kezelésére használt gyógyszerek). Szükség lehet a vér digoxin vagy digitoxin szintjének ellenőrzésére, ha Vokanamet-et szed.
- dabigatrán (vérhígító gyógyszer, csökkenti a vérrögződés kockázatát),
- alkoholt tartalmazó gyógyszerek. Lásd „Vokanamet egyidejű bevétele alkohollal”.
- cimetidin (gyomor panaszok kezelésére),
- kortikoszteroidok (számos különböző állapot kezelésére, például súlyos bőrgyulladás vagy asztma kezelésére) szájon át, injekció vagy belélegezés útján alkalmazva,
- béta-2 agonisták (például szalbutamol vagy terbutalin) az asztma kezelésre,
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib),
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók).

#### **A Vokanamet egyidejű bevétele alkohollal**

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást a Vokanamet szedése idején, mivel az alkohol megnövelheti a laktát acidózis (tejsavas acidózis) előfordulásának kockázatát (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt).

#### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Vokanamet egyik összetevője, a kanagliflozin alkalmazása nem javallt terhesség alatt. Amint megtudja, hogy terhes, azonnal beszéljen kezelőorvosával arról, hogy Vokanamet szedése nélkül mi a terhessége alatti vércukorszint beállítás legjobb módja.

Ha szoptat, nem szedheti ezt a gyógyszert. Beszéljen kezelőorvosával, hogy ennek a gyógyszernek a szedését vagy a szoptatást kell-e abbahagynia.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Vokanamet nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz, eszközök és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindazonáltal beszámoltak szédülésről és kábaságról, amely befolyásolja a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz, szerszámok és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Vokanamet és az egyéb, diabétesz kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint a szulfonilureák (például glimepirid vagy glipizid) vagy az inzulin együttes alkalmazása okozhat túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémia). A hipoglikémia tünetei lehetnek: homályos látás, bizsergő ajkak, remegés, verejtékezés, sápadtság, hangulatváltozás, szorongás vagy zavartság. Ezek befolyásolhatják az Ön a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz, eszközök és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha az alacsony vércukorszint bármely tünetét észleli.

### **3. Hogyan kell szedni a Vokanamet-et?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Mennyit kell szednie?**

- A Vokanamet adagja naponta kétszer egy tablettá.
- Az Ön által szedett Vokanamet mennyisége a betegségétől és attól függően változik, hogy mennyi kanagliflozinra és metforminra van szüksége a vércukorszint beállításához.
- Kezelőorvosa az Önnek megfelelő hatáserősséget fogja felírni.

### **A gyógyszer szedése**

- A tablettát egészben, legalább fél pohár vízzel nyelje le.
- A tablettáját étellel együtt javasolt bevenni. Így csökken a gyomorműködés zavarának kockázata.
- Próbálja meg azonos napszakban bevenni. Ez segíthet Önnek, hogy eszébe jusson bevenni.
- Ha kezelőorvosa a kanagliflozint és epesavkötőt, például kolesztiramint (a vér koleszterinszintjét csökkentő gyógyszer) ír fel Önnek, a kanagliflozint az epesavkötő bevétele előtt legalább 1 órával vagy azt követően 4 - 6 órával kell bevennie.

Lehet, hogy kezelőorvosa más vércukorszintet csökkentő gyógyszerrel együtt írja fel Önnek a Vokanamet-et. Ne felejtse el figyelni arra, hogy az egészsége szempontjából legjobb eredmény elérése érdekében minden gyógyszerét a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően vegye be.

### **Diéta és testmozgás**

A cukorbetegség kézben tartása érdekében továbbra is követnie kell kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és testmozgásra vonatkozó tanácsait. Különösen fontos, hogy ha diabéteszes testsúlycsökkentő étrendet folytat, azt továbbra is tartsa be, amíg ezt a gyógyszert szedi.

### **Ha az előírtnál több Vokanamet-et vett be**

Ha az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal forduljon orvoshoz.

### **Ha elfelejtette bevenni a Vokanamet-et**

- Ha elfelejt egy adagot bevenni, amint eszébe jut, vegye be. Azonban, ha közel van a következő adag bevételenek az ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adag gyógyszert a kihagyott adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Vokanamet szedését**

Ha abbahagyja a gyógyszer szedését, vérében a vércukorszint emelkedhet. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy előbb beszélt volna kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Azonnal hagyja abba a Vokanamet szedését, és mielőbb forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:**

### **Laktát acidózis (nagyon ritka, 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

A Vokanamet egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, úgynevezett laktát acidózist (tejsavas acidózist) okozhat (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt). Ha ez bekövetkezik, **hagyja abba a Vokanamet szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat**, mivel a laktát acidózis kómához vezethet.

**Azonnal hagyja abba a Vokanamet szedését és mielőbb forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:**

**Kiszáradás (nem gyakori, 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- túl sok folyadék elvesztése a szervezetből (dehidráció). Ez gyakrabban fordul elő idősebb betegeknél (75 éves vagy idősebb), vesebetegségben szenvedőknél és akik vízhajtót (diuretikumot) szednek.

A kiszáradás lehetséges tünetei a következők:

- szédülés vagy kábaság érzése,
- felálláskor jelentkező gyengeség, szédülés vagy ájulás,
- nagyon száraz vagy összeragadó száj, kifejezett szomjúságérzés,
- nagyfokú gyengeség vagy fáradtság érzése,
- kevés vizelet ürítése vagy egyáltalán nincs vizeletürítés,
- gyors szívverés.

**Azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórházba, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:**

**diabéteszes ketoacidózis (ritka, 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

Ezek a diabéteszes ketoacidózis tünetei (lásd még 2. pont, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”):

- vizeletében vagy vérében magasabb a „ketontestek” szintje,
- gyors fogyás,
- hányinger vagy hányás,
- hasi fájdalom,
- túlzott szomjúság,
- gyors és mély légzés,
- zavartság,
- szokatlan álmoság vagy fáradtság,
- édeskés szagúvá vált lehelet, édes vagy fém íz a szájában, vagy a vizelete vagy a verejtéke szagának megváltozása.

Ez a vércukorszinttől függetlenül is kialakulhat. Az orvos dönthet úgy, hogy átmenetileg vagy végleg leállítja a Vokanamet-kezelést.

**Mielőbb mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:**

**Hipoglikémia (nagyon gyakori, 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet).**

- alacsony vércukorszint (hipoglikémia) – ha ezt a gyógyszert inzulinnal vagy egy szulfonilureával (például glimepirid vagy glipizid) együtt szedi.

Az alacsony vércukorszint lehetséges jelei a következők:

- homályos látás,
- bizsergő ajkak,
- remegés, verejtékezés, sápadtság,
- hangulatváltozás, szorongás vagy zavartság.

Kezelőorvosa elmondja Önnek, miként kezelje az alacsony vércukorszintet, és mit tegyen, ha a fenti jelek bármelyikét észleli.

**További mellékhatások a kanagliflozin önálló alkalmazásakor:**

**Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)**

- a hüvely gombás fertőzése.

**Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- kiütés vagy vörösség a hímvesszőn vagy a fitymán (gombás fertőzés),
- húgyúti fertőzések,
- vizelési szokások változása (beleértve a gyakoribb vagy nagyobb mennyiségű vizeletürítést, sürgős vizeletürítési ingert, éjszakai vizeletürítési ingert),
- székrekedés,

- szomjúságérzés,
- émelygés (hányinger),
- vérvizsgálatok a vérszír (koleszterin) változását valamint a vörösvértestek mennyiségének (hematokrit) emelkedését mutathatják.

#### **Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- bőrkütiés vagy bőrvörösség - ez lehet viszkető, és ide tartoznak a kiemelkedő dudorok, váladékózás vagy hólyagok,
- csalánkiütés,
- vérvizsgálatok a veseműködés változását (kreatinin vagy húgysav értékek emelkedése) vagy a káliumszint emelkedését mutathatják,
- vérvizsgálatok a vér foszfát szintjének emelkedését mutathatják,
- csonttörés,
- veseelégtelenség (elsősorban az szervezetéből történő, túl nagy mennyiségű folyadék elvesztése következtében),
- alsóvégtagi amputációk (elsősorban nagylábujj), különösen abban az esetben, ha Önnél nagy a szívbetegség kockázata.

#### **Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- súlyos allergiás reakció (előfordulhat az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata, ami légzési vagy nyelési nehézségekhez vezethet).

#### **További mellékhatások a metformin önálló alkalmazásakor, ezeket kanagliflozinnal összefüggésben nem figyelték meg:**

- nagyon gyakori: émelygés (hányinger) vagy hányás, hasmenés, hasi fájdalom, étvágytalanság,
- gyakori: fémcs szájíz (ízérzés zavara),
- nagyon ritka: csökkent B12-vitaminszint a vérben (okozhat vérszegénységet (vörösvértestek alacsony száma a vérben), a májfunkciós vizsgálatok eredményeinek kóros eltérései, májgyulladás (ez egy májbetegség), és viszketés.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Vokanamet-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP / Felhasználható) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ne használja a Vokanamet-et, ha a csomagolás sérült vagy rongálás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.



## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Vokanamet

- A készítmény hatóanyagai a kanagliflozin és a metformin-hidroklorid.
  - 50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
  - 50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
  - 150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
  - 150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
  - tablettamag: mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát.
  - filmbevonat:
    - 50 mg/850 mg-os tabletták: makrogol (3350), polivinil-alkohol, talkum, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172).
    - 50 mg/1000 mg-os tabletták: makrogol (3350), polivinil-alkohol, talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172).
    - 150 mg/850 mg-os tabletták: makrogol (3350), polivinil-alkohol, talkum, titán-dioxid (E171) és sárga vas-oxid (E172).
    - 150 mg/1000 mg-os tabletták: makrogol (3350), polivinil-alkohol, talkum, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172).

### Milyen a Vokanamet külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta (tabletta): rózsaszín, kapszula alakú, kb. 20 mm hosszú, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „358” mélynyomással.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta (tabletta): bézs színű, kapszula alakú, kb. 21 mm hosszú, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „551” mélynyomással.
- Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta (tabletta): világos sárga, kapszula alakú, kb. 21 mm hosszú, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „418” mélynyomással.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta (tabletta): bíbor színű, kapszula alakú, kb. 22 mm hosszú, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „611” mélynyomással.

A Vokanamet nagy sűrűségű polietilén (HDPE), gyermekbiztos zárással ellátott tartályban kapható. Kiszerezések: 20, 60 vagy 180 tablettát tartalmazó (3 db 60 tablettát tartalmazó tartály) csomagolásokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

### A gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**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

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżdecka 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

**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**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
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

**A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.