

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane  
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane  
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane  
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

### Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

### Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

### Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

### Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane

Powlekana tabletkę o natychmiastowym uwalnianiu w kształcie kapsułki, koloru różowego, długości około 20 mm, z napisem "CM" po jednej stronie i "358" po drugiej.

### Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

Powlekana tabletkę o natychmiastowym uwalnianiu w kształcie kapsułki, koloru beżowego, długości około 21 mm, z napisem "CM" po jednej stronie i "551" po drugiej.

### Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane

Powlekana tabletkę o natychmiastowym uwalnianiu w kształcie kapsułki, koloru jasno żółtego, długości około 21 mm, z napisem "CM" po jednej stronie i "418" po drugiej.

### Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane

Powlekana tabletkę o natychmiastowym uwalnianiu w kształcie kapsułki, koloru fioletowego, długości około 22 mm, z napisem "CM" po jednej stronie i "611" po drugiej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vokanamet jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku od 18 lat z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących maksymalne tolerowane dawki metforminy w monoterapii
- u pacjentów stosujących maksymalne tolerowane dawki metforminy razem z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię w tym insuliną, gdy nie zapewniają właściwej kontroli glikemii (dostępne dane dotyczące różnych terapii skojarzonych patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1)
- u pacjentów wcześniej leczonych skojarzeniem kanagliflozyny z metforminą w postaci oddzielnych tabletek.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### Dorośli z prawidłową czynnością nerek ( $GFR \geq 90$ ml/min)

Dawkowanie przy terapii hipoglikemizującej produktem leczniczym Vokanamet musi być zindywidualizowane biorąc pod uwagę aktualny schemat leczenia pacjenta, skuteczność i tolerancję, z zastosowaniem zalecanej dawki dobowej 100 mg lub 300 mg kanagliflozyny i nie przekraczając maksymalnej zalecanej doustnej dawki dobowej metforminy.

#### Pacjenci z niewystarczającą kontrolą glikemii przyjmujący maksymalną tolerowaną dawkę metforminy

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących metforminę, zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Vokanamet powinna dostarczyć dawkę 50 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę plus dawkę metforminy aktualnie przyjmowaną lub najbliższą odpowiednią dawkę terapeutyczną. U pacjentów tolerujących produkt leczniczy Vokanamet zawierający 50 mg kanagliflozyny, którzy wymagają lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Vokanamet do zawierającego 150 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę (patrz poniżej oraz punkt 4.4).

#### Pacjenci zmieniający leczenie z oddzielnych tabletek z kanagliflozyną i metforminą

U pacjentów zmieniających leczenie z oddzielnych tabletek z kanagliflozyną i metforminą, podawanie produktu leczniczego Vokanamet należy rozpoczynać od tej samej dawki dobowej kanagliflozyny i metforminy aktualnie stosowanej lub najbliższej odpowiedniej dawki terapeutycznej metforminy.

Należy rozważyć dostosowanie dawki kanagliflozyny (dodanej do optymalnej dawki metforminy) przed przestawieniem na produkt leczniczy Vokanamet.

U pacjentów tolerujących produkt leczniczy Vokanamet zawierający 50 mg kanagliflozyny, którzy wymagają lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Vokanamet do zawierającego 150 mg kanagliflozyny.

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Vokanamet zawierającego od 50 mg do 150 mg kanagliflozyny u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat, pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, lub u innych pacjentów, u których początkowe zwiększenie diurezy przez kanagliflozynę może stanowić ryzyko (patrz punkt 4.4). U pacjentów wykazujących nadmierną utratę płynów zaleca się skorygowanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Vokanamet (patrz punkt 4.4).

Gdy produkt leczniczy Vokanamet jest stosowany w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. z sulfonylomocznikiem, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii

(patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Produkt leczniczy Vokanamet należy stosować z ostrożnością u pacjentów w starszym wieku, ponieważ metformina jest wydalana częściowo przez nerki, a u pacjentów w podeszłym wieku występuje skłonność do pogarszania się czynności nerek. Szczególnie u osób w podeszłym wieku, należy regularnie kontrolować czynność nerek by zapobiec kwasicy mleczanowej związanej z metforminą. Należy brać pod uwagę ryzyko nadmiernej utraty płynów związane z kanagliflozyną (patrz punkty 4.3 i 4.4).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR  $< 60$  ml/min należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma postaci produktu leczniczego Vokanamet o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

GFR ml/min	Metformina	Kanagliflozyna
60-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 300 mg.
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Nie należy rozpoczynać leczenia kanagliflozyną. Pacjenci tolerujący kanagliflozynę mogą kontynuować jej stosowanie w maksymalnej całkowitej dawce dobowej wynoszącej 100 mg.
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Nie należy stosować kanagliflozyny.
$< 30$	Metformina jest przeciwwskazana.	Nie badano stosowania kanagliflozyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vokanamet u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na substancję czynną metforminę (patrz punkty 4.3 i 5.2). Brak dostępnych danych o stosowaniu produktu leczniczego Vokanamet u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

#### Podanie doustne

Produkt leczniczy Vokanamet należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę, podczas posiłku by zmniejszyć objawy niepożądane ze strony żołądka i jelit związane ze stosowaniem metforminy. Tabletki należy połykać w całości.

W razie pominięcia dawki, należy ją przyjąć natychmiast, gdy pacjent sobie o tym przypomni, chyba że pozostało niewiele czasu do następnej dawki. Wówczas należy pominąć zapomnianą dawkę i przyjąć lek o normalnej zaplanowanej porze.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Stany ostre, które mogą zaburzać czynność nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs (patrz punkt 4.4).
- Ostra lub przewlekła choroba, która może być przyczyną niedotlenienia tkanek, taka jak: niewydolność serca lub układu oddechowego, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.
- Zaburzenia czynności wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm (patrz punkty 4.2 i 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ogólne

Nie badano produktu leczniczego Vokanamet u pacjentów z cukrzycą typu 1 i dlatego nie zaleca się go do stosowania u tych pacjentów.

#### Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Vokanamet i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Vokanamet należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić produkt leczniczy Vokanamet i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Należy rozważyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów takich jak skurcze mięśni z zaburzeniami pokarmowymi np. bólami brzucha i ciężką astenią.

#### Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Zaburzenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku są częste i bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. rozpoczynając leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi bądź rozpoczynając podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Skuteczność kanagliflozyny zależy od czynności nerek i jest mniejsza u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek a prawdopodobnie nieskuteczna u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z GFR < 60 ml/min częściej stwierdzano zdarzenia niepożądane związane ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie), szczególnie przy dawce 300 mg. Ponadto u tych pacjentów zgłaszano więcej przypadków zwiększonego stężenia potasu i znacznego zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu i azotu mocznikowego we krwi (ang. blood urea nitrogen, BUN) (patrz punkt 4.8).

Dlatego należy ograniczyć dawkę kanagliflozyny do 100 mg na dobę u pacjentów z GFR < 60 ml/min. Kanagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR stale < 45 ml/min, patrz punkt 4.2). Nie badano kanagliflozyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek impairment (GFR < 30 ml/min) lub ESRD.

#### Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Vokanamet przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować go przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Vokanamet pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

#### Zabiegi chirurgiczne

Produkt leczniczy Vokanamet zawiera metforminę i dlatego podawanie produktu leczniczego Vokanamet musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

#### Stosowanie u pacjentów z ryzykiem działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Ze względu na mechanizm działania, kanagliflozyna zwiększając wydzielanie glukozy do moczu (UGE) indukuje diurezę osmotyczną, co może zmniejszać objętość wewnątrznaczyniową i ciśnienie krwi (patrz punkt 5.1). W kontrolowanych badaniach klinicznych kanagliflozyny, zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie) stwierdzano częściej podczas stosowania dawki 300 mg, a występowały one częściej w pierwszych 3 miesiącach (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi indukowane kanagliflozyną może stanowić ryzyko, w tym u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, pacjentów stosujących leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w

wywiadzie, pacjentów stosujących diuretyki lub pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Podczas pierwszych 6 tygodni leczenia kanagliflozyną z powodu nadmiernej utraty płynów stwierdzano zasadniczo niewielkie średnie zmniejszenie GFR. U opisanych wyżej pacjentów bardziej narażonych na zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej stwierdzano czasami większy spadek wartości GFR ( $> 30\%$ ), który następnie ulegał poprawie i niezbyt często był przyczyną przerwania leczenia kanagliflozyną (patrz punkt 4.8).

Należy doradzić pacjentom by zgłaszali objawy nadmiernej utraty płynów. Nie zaleca się stosowania kanagliflozyny u pacjentów przyjmujących diuretyki pętlowe (patrz punkt 4.5), lub z nadmierną utratą płynów, np. z powodu ostrej choroby (takiej jak choroba żołądka i jelit).

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Vokanamet, w razie jednoczesnego wystąpienia warunków mogących prowadzić do nadmiernej utraty płynów (takich jak choroby żołądka i jelit) zaleca się dokładną obserwację wolemii (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne w tym testy czynnościowe nerek) i stężeń elektrolitów w osoczu. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Vokanamet u pacjentów, u których wystąpi hipowolemia do czasu wyrównania stanu. W razie przerwania stosowania należy rozważyć częstsze monitorowanie stężenia glukozy.

#### Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym kanagliflozyną zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek kanagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficzných objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Vokanamet u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie produktem leczniczym Vokanamet można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vokanamet należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych – ang. latent autoimmune diabetes in adults – LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Nie należy stosować produktu leczniczego Vokanamet u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2.

#### Zwiększony poziom hematokrytu

Podczas terapii kanagliflozyną stwierdzano zwiększenie poziomu hematokrytu (patrz punkt 4.8); dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększonym wyjściowo hematokrytem.

#### Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)

Pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć większe ryzyko nadmiernej utraty płynów, są częściej leczeni diuretykami i mają zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat częściej stwierdzano działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto u tych pacjentów raportowano większe spadki wartości GFR (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### Grzybicze zakażenia narządów płciowych

W badaniach klinicznych stwierdzano u kobiet kandydozę sromu i pochwy oraz u mężczyzn zapalenie żołędzi lub zapalenie żołędzi i napletka prącia, co wynika ze zwiększonego wydalania glukozy z moczem (UGE) w mechanizmie hamowania kotransportera sodu i glukozy 2 (SGLT2) przez kanagliflozynę (patrz punkt 4.8). U mężczyzn i kobiet z zakażeniami grzybiczymi w wywiadzie częściej występowały zakażenia. Zapalenie żołędzi lub zapalenie żołędzi i napletka prącia występowały głównie u nieobrzezanych pacjentów. W rzadkich przypadkach stwierdzano stulejkę i czasami dokonywano obrzezania. Większość zakażeń grzybiczych narządów płciowych leczono miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi zaleconymi przez lekarza lub samodzielnie, kontynuując jednocześnie terapię produktem leczniczym Vokanamet.

#### Amputacje kończyn dolnych

W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych kanagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2. z chorobą sercowo-naczyniową (ang. cardiovascular disease, CVD) lub wysokim ryzykiem CVD, stwierdzono zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha) u pacjentów leczonych kanagliflozyną.

Ponieważ nie ustalono mechanizmów, nie są znane czynniki ryzyka amputacji oprócz ogólnych czynników ryzyka. Jednakże jako środki ostrożności należy rozważyć dokładną obserwację pacjentów z wysokim ryzykiem amputacji i informowanie pacjentów o tym jak ważna jest codzienna profilaktyczna pielęgnacja stóp i utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia. Należy rozważyć również przerwanie leczenia kanagliflozyną u pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry kończyny dolnej, zakażenie, zapalenie szpiku kostnego i kości lub martwica.

#### Niewydolność serca

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg New York Heart Association (NYHA) oraz brak danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA stosujących kanagliflozynę.

#### Badania laboratoryjne moczu

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Vokanamet mają pozytywne wyniki testu na obecność glukozy w moczu, co wynika z jego mechanizmu działania.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych z produktem leczniczym Vokanamet; jednakże przeprowadzono takie badania dla każdej substancji czynnej z osobna (kanagliflozyny i metforminy). Skojarzenie kanagliflozyny (300 mg raz na dobę) i metforminy (2000 mg raz na dobę) nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę zarówno kanagliflozyny jak i metforminy.

## KANAGLIFLOZYNA

### Interakcje farmakodynamiczne

#### Diuretyki

Kanagliflozyna może nasilać działanie diuretyków i zwiększać ryzyko odwodnienia i niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się stosowania kanagliflozyny u pacjentów stosujących diuretyki pętlowe.

#### Insulina i sekretagogi insuliny

Insulina i sekretagogi insuliny, takie jak sulfonylomocznik mogą powodować hipoglikemię. Dlatego by zmniejszyć ryzyko hipoglikemii może być konieczne stosowanie mniejszych dawek insuliny lub sekretagogów insuliny w skojarzeniu z produktem leczniczym Vokanamet (patrz punkty 4.2 i 4.8).

### Interakcje farmakokinetyczne

#### Wpływ innych produktów leczniczych na kanagliflozynę

Kanagliflozyna jest głównie metabolizowana z udziałem UDP glukuronozylotransferazy 1A9 (UGT1A9) i 2B4 (UGT2B4) w reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym. Kanagliflozyna jest transportowana przez glikoproteinę-P (P-gp) i BCRP (ang. Breast Cancer Resistance Protein).

Induktory enzymów (takie jak ziele dziurawca zwyczajnego - *Hypericum perforatum*, ryfampicyna, barbiturany, fenytoina, karbamazepina, rytonawir, efawirenz) mogą zmniejszać ekspozycję kanagliflozyny. Po jednoczesnym podaniu kanagliflozyny z ryfampicyną (induktorem różnych czynnych transporterów i enzymów metabolizujących leki), stwierdzono zmniejszenie o 51% i 28% odpowiednio ekspozycji układowej na kanagliflozynę (pole pod krzywą, AUC) i stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ). Te spadki ekspozycji na kanagliflozynę mogą przyczyniać się do zmniejszenia skuteczności.

Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie induktorów enzymów UGT i białek transportowych w skojarzeniu z kanagliflozyną wskazane jest monitorowanie kontroli glikemii by ocenić odpowiedź na kanagliflozynę. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie induktorów enzymów UGT w skojarzeniu z kanagliflozyną, można rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego Vokanamet zawierającego 150 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę, jeśli pacjenci aktualnie tolerują kanagliflozynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę i wymagają dodatkowej kontroli glikemii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Cholestyramina może potencjalnie zmniejszać ekspozycję na kanagliflozynę. Kanagliflozynę należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 4-6 godzin po podaniu środków wiążących kwasy żółciowe, by zminimalizować możliwy wpływ na ich wchłanianie.

Badania interakcji kanagliflozyny wykazały, że farmakokinetyka kanagliflozyny nie zmienia się pod wpływem metforminy, hydrochlorotiazidu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel), cyklosporyny i (lub) probenecydu.

#### Wpływ kanagliflozyny na inne produkty lecznicze

##### Digoksyna

Skojarzenie kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę przez 7 dni z pojedynczą dawką 0,5 mg digoksyny, a następnie podawaną w dawce 0,25 mg na dobę przez 6 dni skutkowało 20% zwiększeniem AUC i 36% zwiększeniem  $C_{max}$  digoksyny, prawdopodobnie wskutek hamowania P-gp. W warunkach *in vitro* stwierdzono, że kanagliflozyna hamuje P-gp. Należy odpowiednio monitorować pacjentów otrzymujących digoksynę lub inne glikozydy nasercowe (np. digitoksyna).

##### Dabigatran

Nie badano wpływu podawania kanagliflozyny (słabego inhibitora P-gp) na eteksylat dabigatranu (substratu P-gp). Gdy dabigatran podawany jest w skojarzeniu z kanagliflozyną, należy obserwować

pacjentów (czy nie występują u nich krwawienia lub anemia), gdyż stężenie dabigatranu może zwiększać się w obecności kanagliflozyny.

#### *Symwastatyna*

Skojarzenie kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę przez 6 dni z pojedynczą dawką 40 mg symwastatyny (substrat CYP3A4) skutkowało 12% zwiększeniem AUC i 9% zwiększeniem  $C_{max}$  symwastatyny oraz 18% zwiększeniem AUC i 26% zwiększeniem  $C_{max}$  kwasu symwastatyny. Zwiększenie ekspozycji na symwastatynę i kwas symwastatyny nie uważa się za klinicznie istotne.

Nie można wykluczyć hamowania BCRP przez kanagliflozynę na poziomie jelitowym i może zwiększyć się ekspozycja na produkty lecznicze transportowane przez BCRP, np. pewne statyny jak rosuwastatyna i niektóre produkty lecznicze przeciwnowotworowe.

Badania interakcji kanagliflozyny w stanie stacjonarnym wykazały brak znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę metforminy, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorotiazidu lub warfaryny.

#### Lek/wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

##### Test 1,5-AG

Zwiększone przez kanagliflozynę wydalanie glukozy z moczem może skutkować fałszywie mniejszymi stężeniami 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) co czyni badania 1,5-AG nieprzydatnymi w ocenie kontroli glikemii. Dlatego u pacjentów stosujących produkt leczniczy Vokanamet nie należy wykorzystywać testu 1,5-AG w celu oceny kontroli glikemii. Dodatkowych informacji można uzyskać u producentów testów 1,5-AG.

#### METFORMINA

##### Niezalecane jednoczesne stosowanie

##### Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby, ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy w produkcie leczniczym Vokanamet (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożywania alkoholu i przyjmowania produktów leczniczych zawierających alkohol.

##### Środki kontrastowe zawierające jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, powodując kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### Produkty lecznicze o właściwościach kationowych

Produkty lecznicze o właściwościach kationowych wydalone w drodze wydzielania kanalikowego (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą konkurując o dostęp do wspólnych układów transportujących zlokalizowanych w kanalikach nerkowych. Badanie przeprowadzone z udziałem siedmiu zdrowych ochotników wykazało, że cymetydyna podawana w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowała zwiększenie AUC metforminy o 50% i  $C_{max}$  o 81%. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o właściwościach kationowych wydalanym w mechanizmie wydzielania kanalikowego, należy rozważyć monitorowanie glikemii, dostosowanie dawki w zakresie zalecanego dawkowania i zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

##### Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny

II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Glikokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo), agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i leki moczopędne mają działanie hiperglikemiczne. Należy poinformować o tym pacjenta i częściej oznaczać stężenie glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie konieczności, dawki produktów leczniczych zmniejszających stężenie glukozy można dostosować podczas leczenia w skojarzeniu z tymi lekami i po ich odstawieniu.

Diuretyki (szczególnie diuretyki pętlowe) mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej związanej z metforminą z powodu możliwego zmniejszenia czynności nerek.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych o zastosowaniu samej kanagliflozyny lub produktu leczniczego Vokanamet u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dostępne ograniczone dane o zastosowaniu metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych. W przypadku metforminy, badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny lub płodowy, przebieg porodu czy rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować produktu leczniczego Vokanamet podczas ciąży. W razie stwierdzenia ciąży, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Vokanamet.

##### Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z laktacją z zastosowaniem skojarzenia substancji czynnych produktu leczniczego Vokanamet. Nie wiadomo, czy kanagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie kanagliflozyny/metabolitów do mleka, a także działania farmakologiczne u karmionego potomstwa i młodych szczurów narażonych na działanie kanagliflozyny (patrz punkt 5.3). Metformina przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Nie należy stosować produktu leczniczego Vokanamet podczas karmienia piersią.

##### Płodność

Nie badano wpływu produktu leczniczego Vokanamet na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu kanagliflozyny lub metforminy na płodność (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Vokanamet nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy ostrzec pacjentów o ryzyku hipoglikemii, gdy produkt leczniczy Vokanamet jest stosowany w terapii dodanej do insuliny lub sekretagoga insuliny, oraz o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów, takich jak zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### KANAGLIFLOZYNA

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny oceniano u 10 285 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym u 5151 pacjentów leczonych kanagliflozyną w skojarzeniu z metforminą. Ponadto przeprowadzono 18-

tygodniowe podwójnie ślepe badanie fazy II z kontrolą placebo, z dawkowaniem dwa razy na dobę (kanagliflozyna w dawce 50 mg lub 150 mg, jako terapia dodana do metforminy w dawce 500 mg) u 279 pacjentów, z których 186 leczono kanagliflozyną jako terapią dodaną do metforminy.

Podstawową ocenę bezpieczeństwa i tolerancji przeprowadzono w zbiorczej analizie (n=2313) czterech 26-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (monoterapia i terapia dodana z metforminą, metforminą i sulfonilomocznikiem oraz metforminą i pioglitazonem). Najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie dróg moczowych oraz wielomocz lub częstomocz. Reakcjami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u  $\geq 0,5\%$  wszystkich pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w tych badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy (0,7% kobiet) i zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia (0,5% mężczyzn). Dokonano dodatkowych analiz bezpieczeństwa (włączając dane długoterminowe) z danych z całego programu kanagliflozyny (badania z placebo i z aktywną kontrolą) by ocenić zgłoszone działania niepożądane pod kątem identyfikacji reakcji niepożądanych (patrz tabela 1) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 1 wynikają ze zbiorczej analizy czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo (n=2313) opisanych powyżej. Dołączono również działania niepożądane kanagliflozyny stwierdzone na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano zgodnie z częstością występowania oraz klasyfikacją układów i narządów (SOC). Kategorie częstości zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1: Lista działań niepożądanych (MedDRA) z badań z kontrolą placebo<sup>a</sup> i po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko	reakcja anafilaktyczna
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem
Niezbyt często	odwodnienie*
Rzadko	cukrzycowa kwasica ketonowa**
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Niezbyt często	zawroty głowy po zmianie pozycji ciała*, omdlenie*
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	zaparcie, pragnienie <sup>b</sup> , nudności
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często	wysypka <sup>c</sup> , pokrzywka
Rzadko	obrzęk naczynioruchowy <sup>d</sup>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Niezbyt często	złamania kości <sup>e</sup>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	wielomocz lub częstomocz <sup>f</sup> , zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek i

Niezbyt często	posocznicę moczopochodną stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu niewydolność nerek (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Bardzo często	kandydoza sromu i pochwy <sup>**g</sup>
Często	zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia <sup>**h</sup>
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	dyslipidemia <sup>l</sup> , zwiększony hematokryt <sup>**j</sup>
Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>**k</sup> , zwiększenie stężenia mocznika we krwi <sup>**l</sup> , zwiększenie stężenia potasu we krwi <sup>**m</sup> , zwiększenie stężenia fosforanów we krwi <sup>n</sup>
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>	
Niezbyt często	Amputacje kończyn dolnych (szczególnie palucha) szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem choroby serca

\* Związane z nadmierną utratą płynów; patrz punkt 4.4.

\*\* Patrz punkt 4.4.

<sup>a</sup> Profile danych bezpieczeństwa z kluczowych indywidualnych badań (w tym badania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek; starszymi pacjentami [≥ 55 lat do ≤ 80 lat]; pacjentami ze zwiększonym ryzykiem CV) były zasadniczo spójne z działaniami niepożądanymi określonymi w tej tabeli.

<sup>b</sup> Pragnienie obejmuje terminy: pragnienie, suchość w ustach i polidypsję.

<sup>c</sup> Wysypka obejmuje terminy: wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa i wysypka pęcherzykowa.

<sup>d</sup> Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu kanagliflozyny do obrotu.

<sup>e</sup> Złamania kości zgłaszano odpowiednio u 0,7% i 0,6% pacjentów stosujących kanagliflozynę w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu z 0,3% dla placebo. Dodatkowe informacje nt. złamań kości patrz punkt poniżej.

<sup>f</sup> Wielomocz i częstomocz obejmuje terminy: wielomocz, częstomocz, nagła potrzeba oddawania moczu, moczenie nocne i zwiększona ilość moczu.

<sup>g</sup> Kandydoza sromu i pochwy obejmuje terminy: kandydoza sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zakażenie pochwy, zapalenie sromu i zakażenie grzybicze narządów płciowych.

<sup>h</sup> Zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki i napletka prącia obejmuje terminy: zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka prącia, zapalenie żołądki drożdżakowe i zakażenie grzybicze narządów płciowych.

<sup>i</sup> Średnie procentowe zwiększenie z wartości wyjściowych dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg vs. placebo wyniosło odpowiednio: cholesterol całkowity 3,4% i 5,2% vs. 0,9%; HDL-cholesterol 9,4% i 10,3% vs. 4,0%; LDL-cholesterol 5,7% i 9,3% vs. 1,3%; cholesterol nie-HDL 2,2% i 4,4% vs. 0,7%; trójglicerydy 2,4% i 0,0% vs. 7,6%.

<sup>j</sup> Średnie zmiany z wartości wyjściowych dla hematokrytu wyniosły odpowiednio 2,4% i 2,5% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,0% dla placebo.

<sup>k</sup> Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych kreatyniny wyniosły odpowiednio 2,8% i 4,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla placebo.

<sup>l</sup> Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych BUN wyniosły odpowiednio 17,1% i 18,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 2,7% dla placebo.

<sup>m</sup> Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia potasu we krwi wyniosły odpowiednio 0,5% i 1,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,6% dla placebo.

<sup>n</sup> Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia fosforanów we krwi wyniosły odpowiednio 3,6% i 5,1% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla placebo.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów

W zbiorczej analizie czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo częstość wszystkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, odwodnienie i omdlenia) wyniosła 1,2% przy dawce 100 mg kanagliflozyny raz na dobę, 1,3% przy dawce 300 mg kanagliflozyny raz na

dobę oraz 1,1% dla placebo. Częstość działań niepożądanych podczas leczenia kanagliflozyną w dwóch badaniach z aktywną kontrolą była podobna do komparatorów.

W specjalnym badaniu pod kątem sercowo-naczyniowym, w którym pacjenci byli zasadniczo starsi z większym odsetkiem powikłań cukrzycowych, częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów wyniosła 2,8% przy dawce 100 mg kanagliflozyny raz na dobę, 4,6% przy dawce 300 mg kanagliflozyny raz na dobę oraz 1,9% dla placebo.

W celu oceny czynników ryzyka tych działań niepożądanych przeprowadzono większą zbiorczą analizę (n=9439) pacjentów z ośmiu kontrolowanych badań 3 fazy obejmujących obie dawki kanagliflozyny. W tej zbiorczej analizie pacjenci stosujący diuretyki pętlowe, pacjenci z wyjściowym GFR od 30 ml/min do < 60 ml/min i pacjenci w wieku  $\geq 75$  lat mieli zasadniczo większą częstość występowania tych działań niepożądanych. U pacjentów stosujących diuretyki pętlowe częstości wynosiły 3,2% przy dawce 100 mg raz na dobę i 8,8% przy dawce 300 mg raz na dobę kanagliflozyny w porównaniu do 4,7% w grupie kontrolnej. U pacjentów z wyjściowym eGFR od 30 ml/min do < 60 ml/min lub CrCl 30 do < 60 ml/min częstości wynosiły 4,8% przy dawce 100 mg raz na dobę i 8,1% przy dawce 300 mg raz na dobę kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej. U pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat częstości wynosiły 4,9% przy dawce 100 mg raz na dobę i 8,7% przy dawce 300 mg raz na dobę kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W specjalnym badaniu układu sercowo-naczyniowego i większych zbiorczych analizach rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów i ciężkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów nie były częstsze podczas leczenia kanagliflozyną.

#### Hipoglikemia w terapii dodanej z insuliną lub sekretagogami insuliny

Częstość hipoglikemii była mała (około 4%) w grupach terapeutycznych włączając placebo, podczas stosowania produktu w monoterapii jak i w terapii dodanej z metforminą. Gdy kanagliflozyna była dodana do leczenia insuliną, stwierdzano hipoglikemię u odpowiednio 49,3%, 48,2% i 36,8% pacjentów leczonych odpowiednio kanagliflozyną w dawce 100 mg raz na dobę, 300 mg raz na dobę i placebo, a ciężka hipoglikemia wystąpiła u odpowiednio 1,8%, 2,7% i 2,5% pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w dawce 100 mg raz na dobę, 300 mg raz na dobę i placebo. Gdy kanagliflozyna była dodana do leczenia sulfonilomocznikiem, stwierdzano hipoglikemię u odpowiednio 4,1%, 12,5% i 5,8% pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w dawce 100 mg raz na dobę, 300 mg raz na dobę i placebo (patrz punkty 4.2 i 4.5).

#### Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Kandydoza sromu i pochwy (w tym zapalenie sromu i pochwy i zakażenie grzybicze sromu i pochwy) stwierdzano u odpowiednio 10,4% i 11,4% kobiet leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę, w porównaniu z 3,2% dla placebo. Większość przypadków kandydozy sromu i pochwy wystąpiło w trakcie pierwszych czterech miesięcy leczenia kanagliflozyną. U kobiet przyjmujących kanagliflozynę, 2,3% miało więcej niż jedną infekcję. Generalnie 0,7% wszystkich kobiet odstawiło kanagliflozynę z powodu kandydozy sromu i pochwy (patrz punkt 4.4).

Drożdżakowe zapalenie żołędzi lub zapalenie żołędzi i napletka prącia zgłaszano u odpowiednio 4,2% i 3,7% mężczyzn leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę, w porównaniu do 0,6% u otrzymujących placebo. 0,9% mężczyzn otrzymujących kanagliflozynę miało więcej niż jedną infekcję. Generalnie 0,5% mężczyzn odstawiło kanagliflozynę z powodu drożdżakowego zapalenia żołędzi lub zapalenia żołędzi i napletka prącia. W rzadkich przypadkach stwierdzano stulejkę i czasami dokonywano obrzezania (patrz punkt 4.4).

#### Zakażenia dróg moczowych

Zakażenia dróg moczowych zgłaszano częściej podczas stosowania kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg (odpowiednio 5,9% vs 4,3%) w porównaniu z 4,0% dla placebo. Większość zakażeń było łagodnych do umiarkowanych bez zwiększenia częstości ciężkich reakcji niepożądanych. Osoby badane reagowały na standardowe leczenie jednocześnie kontynuując terapię kanagliflozyną.

### Złamania kości

W badaniu sercowo-naczyniowym przeprowadzonym u 4327 pacjentów ze znanym lub wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, częstości złamań kości wynosiły odpowiednio 1,6; 1,6 i 1,1 na 100 pacjento-lat ekspozycji na kanagliflozynę w dawce 100 mg, 300 mg i placebo, z różnicą w częstości złamań po raz pierwszy ujawniającą się w ciągu pierwszych 26 tygodni terapii. W innych badaniach cukrzycy typu 2 z kanagliflozyną, które obejmowały ogólną populację około 5800 pacjentów chorych na cukrzycę, nie stwierdzono różnic w ryzyku złamań kości w porównaniu do grupy kontrolnej. Po 104 tygodniach leczenia, kanagliflozyna nie wpływała niekorzystnie na gęstość kości.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

W zbiorczej analizie ośmiu badań klinicznych z kontrolą placebo oraz aktywną kontrolą wykazano, że profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku jest zasadniczo zgodny z młodszymi pacjentami. Pacjenci w wieku  $\geq 75$  lat mieli większą częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (takich jak: zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie) wynoszącą odpowiednio 4,9%, 8,7% i 2,6% dla kanagliflozyny 100 mg raz na dobę, 300 mg raz na dobę i grupy kontrolnej. Stwierdzono zmniejszenie wartości GFR (-3,6% i -5,2%) dla odpowiednio kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu z grupą kontrolną (-3,0%) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Metformina

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania oraz klasyfikacją układów i narządów stwierdzone u pacjentów otrzymujących metforminę w monoterapii, których nie zaobserwowano u pacjentów otrzymujących kanagliflozynę. Kategorie częstości oparto na danych dostępnych w Charakterystyce Produktu Leczniczego metforminy.

**Tabela 2: Częstość działań niepożądanych podczas stosowania metforminy stwierdzone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu**

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i> Częstość	<b>Działanie niepożądane</b>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo rzadko	kwasicca mleczanowa, niedobór witaminy B <sub>12</sub> <sup>a</sup>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	zaburzenia smaku
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	objawy żołądkowo-jelitowe <sup>b</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo rzadko	rumień, świąd, pokrzywka
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Bardzo rzadko	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby

<sup>a</sup> Podczas długoterminowego leczenia metforminą stwierdzano zmniejszone wchłanianie witaminy B<sub>12</sub>, co bardzo rzadko może skutkować istotnym klinicznie niedoborem witaminy B<sub>12</sub> (np. niedokrwistość megaloblastyczna).

<sup>b</sup> Objawy żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu występują najczęściej podczas rozpoczynania leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

### Kanagliflozyna

U zdrowych osób zasadniczo dobrze tolerowane były pojedyncze dawki do 1600 mg kanagliflozyny oraz u pacjentów z cukrzycą 2 typu dawki kanagliflozyny 300 mg podawane dwa razy na dobę przez 12 tygodni.

### Metformina

Nie stwierdzano hipoglikemii po zastosowaniu chlorowodoru metforminy w dawkach do 85 g; chociaż w tych okolicznościach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistniejące ryzyko może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia życia wymagającym hospitalizacji. Najskuteczniejszą metodą usunięcia mleczanu i metforminy z organizmu jest hemodializa.

### Leczenie

W razie przedawkowania produktu leczniczego Vokanamet celowe jest zastosowanie procedur wspomagających np. usunięcie niewchłoniętych substancji z przewodu pokarmowego, wdrożenie obserwacji klinicznej i w razie potrzeby wykonanie badań na podstawie stanu klinicznego pacjenta. Najskuteczniejszą metodą usunięcia mleczanu i metforminy z organizmu jest hemodializa. Kanagliflozyna była usuwana w nieznacznym stopniu podczas 4-godzinnej hemodializy. Nie oczekuje się by kanagliflozyna była usuwana za pomocą dializy otrzewnowej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, produkty złożone zawierające doustne leki hipoglikemizujące. Kod ATC: A10BD16.

#### Mechanizm działania

Produkt leczniczy Vokanamet zawiera dwie doustne substancje hipoglikemizujące o różnych i uzupełniających się mechanizmach działania, stosowane w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: kanagliflozynę, inhibitor transportera SGLT2 i chlorowodorek metforminy - lek z grupy biguanidów.

### KANAGLIFLOZYNA

Transporter SGLT2, ulegający ekspresji w kanalikach nerkowych, jest w głównej mierze odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne filtrowanej glukozy ze światła kanalików. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy w nerkach, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT2. Poprzez hamowanie SGLT2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy ( $RT_G$ ) i w ten sposób zwiększa UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi; zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Działanie kanagliflozyny zwiększające wydalanie glukozy z moczem bezpośrednio zmniejszające glikemię jest niezależne od insuliny. W badaniach klinicznych kanagliflozyny stwierdzono poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta) oraz poprawę odpowiedzi wydzielniczej komórek beta po obciążeniu mieszanym pokarmem.

W badaniach fazy 3, podanie 300 mg kanagliflozyny raz na dobę przed posiłkiem skutkowało większym obniżeniem hiperglikemii poposiłkowej niż po dawce 100 mg raz na dobę. To działanie

dawki 300 mg kanagliflozyny może częściowo wynikać z hamowania jelitowego SGLT1 (ważnego jelitowego transportera glukozy) związanego z przejściowym dużym stężeniem kanagliflozyny w świetle jelita przed wchłonięciem produktu leczniczego (kanagliflozyna jest słabym inhibitorem transportera SGLT1). Badania nie wykazały zaburzeń wchłaniania glukozy po podaniu kanagliflozyny.

## METFORMINA

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwcukrzycowym, zmniejszającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii.

Metformina może wywierać działanie zmniejszające stężenie glukozy poprzez trzy mechanizmy:

- zmniejszając wątrobowe wytwarzanie glukozy poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- w mięśniach, poprzez niewielkie zwiększenie wrażliwości na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- opóźniając jelitowe wchłanianie glukozy.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa zdolności transportowe specyficznych błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina działa korzystnie na metabolizm lipidów. Potwierdzają to wyniki średnio- i długoterminowych kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem dawek terapeutycznych: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów.

### Działanie farmakodynamiczne kanagliflozyny

Po doustnych, pojedynczych lub wielokrotnych dawkach kanagliflozyny obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 zależne od dawki zmniejszenie  $RT_G$  i zwiększenie UGE. W badaniach fazy 1 u pacjentów z cukrzycą typu 2, stwierdzano maksymalne zahamowanie 24-godzinne średniego  $RT_G$  przy dawce dobowej 300 mg do około 4 mmol/l do 5 mmol/l (z wartości wyjściowych  $RT_G$  wynoszących około 13 mmol/l), co wskazuje na małe ryzyko wywołania hipoglikemii polekowej. W tych badaniach fazy 1 zmniejszenie wartości  $RT_G$  prowadziło u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych zarówno dawką 100 mg i 300 mg kanagliflozyny raz na dobę do zwiększenia UGE w zakresie 77 g/dobę do 119 g/dobę; wartości UGE przekładają się na wydatek od 308 kcal/dobę do 476 kcal/dobę. Zmniejszenie  $RT_G$  i zwiększenie UGE utrzymywało się przez ponad 26-tygodni leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Zaobserwowano umiarkowane zwiększenie (zwykle < 400-500 ml) dobowej ilości moczu co po kilku dniach leczenia ulegało złagodzeniu. Wydalanie kwasu moczowego zwiększało się przemijająco pod wpływem kanagliflozyny (zwiększenie o 19% w porównaniu do wartości wyjściowych w dniu 1, a następnie złagodzenie do 6% w dniu 2 i 1% w dniu 13). Towarzyszyło temu utrzymujące się zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu o około 20%.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skojarzone podawanie kanagliflozyny i metforminy badano u pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 stosujących metforminę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię.

Nie przeprowadzano badań klinicznych oceniających skuteczność produktu leczniczego Vokanamet; jednakże wykazano u zdrowych osób biorównoważność produktu leczniczego Vokanamet z kanagliflozyną i metforminą podawanymi jednocześnie w postaci oddzielnych tabletek.

## KANAGLIFLOZYNA

W sumie 10 285 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w 9 podwójnie zaślepionych,

kontrolowanych badaniach skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzonych by ocenić wpływ kanagliflozyny na kontrolę glikemii, w tym 5151 pacjentów otrzymywało kanagliflozynę w skojarzeniu z metforminą. Podział etniczny pacjentów: 72% rasa biała, 16% azjaci, 4% rasa czarna i 8% inne grupy. 16% pacjentów należało do rasy latynoskiej. Około 58% stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wyniósł 59,6 lat (zakres 21 lat do 96 lat); 3082 pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat a 510 pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. 58% pacjentów miało indeks masy ciała (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

#### Badania z kontrolą placebo

Kanagliflozynę badano w monoterapii, podwójnej terapii z metforminą, podwójnej terapii z sulfonilomocznikiem, potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem, potrójnej terapii z metforminą i pioglitazonem oraz w terapii dodanej z insuliną (tabela 3). Stosowanie kanagliflozyny dawało klinicznie i statystycznie istotne ( $p < 0,001$ ) w porównaniu do placebo wyniki: kontrolę glikemii, w tym glikozylowanej hemoglobiny (HbA<sub>1c</sub>), odsetek pacjentów osiągających HbA<sub>1c</sub> < 7%, zmianę z punktu wyjścia glikemii na czczo (FPG) oraz glikemii w 2-godziny po posiłku (PPG). Ponadto zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do placebo.

**Tabela 3: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z kontrolą placebo<sup>a</sup>**

<b>Podwójna terapia z metforminą (26 tygodni)</b>			
	<b>Kanagliflozyna + metformina</b>		<b>Placebo + metformina (N=183)</b>
	<b>100 mg (N=368)</b>	<b>300 mg (N=367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,94	7,95	7,96
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,79	-0,94	-0,17
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% 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>Pacjenci (%) osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Masa ciała</b>			
Wyjściowa (średnia) w kg	88,7	85,4	86,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-3,7	-4,2	-1,2
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% 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>Potrójna terapia z metforminą i sulfonilomocznikiem (26 tygodni)</b>			
	<b>Kanagliflozyna + metformina i sulfonilomocznik</b>		<b>Placebo + metformina i sulfonilomocznik (N=156)</b>
	<b>100 mg (N=157)</b>	<b>300 mg (N=156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,13	8,13	8,12
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,85	-1,06	-0,13
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% 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>Pacjenci (%) osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Masa ciała</b>			
Wyjściowa (średnia) w kg	93,5	93,5	90,8
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,1	-2,6	-0,7
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% 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>Terapia dodana z insuliną<sup>d</sup> (18 tygodni)</b>			
	<b>Kanagliflozyna + insulina</b>		<b>Placebo +</b>

	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	insulina (N=565)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,33	8,27	8,20
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,63	-0,72	0,01
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% 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>Pacjenci (%) osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Masa ciała</b>			
Wyjściowa (średnia) w kg	96,9	96,7	97,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,8	-2,3	0,1
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (97,5% 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> Populacja z zamiarem leczenia (ang. Intent-to-treat, ITT) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

<sup>b</sup> p < 0,001 w porównaniu do placebo.

<sup>c</sup> Nie dotyczy.

<sup>d</sup> Kanagliflozyna w terapii dodanej z insuliną (z lub bez innych produktów leczniczych zmniejszających glikemię).

Poza powyższymi badaniami, wyniki skuteczności glikemicznej stwierdzone w 18-tygodniowym podręcznym badaniu podwójnej terapii z sulfonilomocznikiem i 26-tygodniowym badaniu potrójnej terapii z metforminą i pioglitazonem były zasadniczo porównywalne z wynikami innych badań.

Dedykowane badanie wykazało, że skojarzone podawanie 50 mg i 150 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę, jako terapia podwójna z metforminą skutkowało klinicznymi i znamienymi statystycznie wynikami w porównaniu do placebo w kontroli glikemii, w tym HbA<sub>1c</sub>, odsetkiem pacjentów osiągających HbA<sub>1c</sub> < 7%, zmianą z punktu wyjścia FPG, zmniejszeniem masy ciała co wykazano w tabeli 4.

**Tabela 4: Wyniki skuteczności z badań klinicznych kanagliflozyny podawanej dwa razy na dobę z kontrolą placebo<sup>a</sup>**

	kanagliflozyna		Placebo (N=93)
	50 mg dwa razy na dobę (N=93)	150 mg dwa razy na dobę (N=93)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wyjściowe (średnia)	7,63	7,53	7,66
Zmiana z punktu wyjścia (dostosowana średnia)	-0,45	-0,61	-0,01
Różnica vs. placebo (dostosowana średnia) (95% 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>Pacjenci (%) osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5
<b>Masa ciała</b>			
Wyjściowa (średnia) w kg	90,59	90,44	90,37
% zmiana z punktu wyjścia (dostosowana średnia)	-2,8	-3,2	-0,6
Różnica vs. placebo (dostosowana średnia) (95% 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> Populacja z zamiarem leczenia (ang. Intent-to-treat, ITT) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu.

<sup>b</sup> p < 0,001 w porównaniu do placebo.

<sup>c</sup> Nie dotyczy.

<sup>d</sup> p=0,013 w porównaniu do placebo.

### Badania z aktywną kontrolą

Kanagliflozynę porównano z glimepirydem w podwójnej terapii z metforminą oraz porównano z sitagliptyną w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem (tabela 5). Stosowanie kanagliflozyny w dawce 100 mg raz na dobę w podwójnej terapii z metforminą skutkowało podobnym zmniejszeniem HbA<sub>1c</sub> z punktu wyjścia, a dawka 300 mg skutkowała większymi ( $p < 0,05$ ) redukcjami HbA<sub>1c</sub> w porównaniu z glimepirydem, wykazując tym samym, że ma ona nie mniejszą skuteczność (non-inferiority). Mniejszy odsetek pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg raz na dobę (5,6%) i kanagliflozyną w dawce 300 mg raz na dobę (4,9%) doświadczył co najmniej jednego zdarzenia hipoglikemii w ciągu 52 tygodni leczenia w porównaniu z grupą leczoną glimepirydem (34,2%). W badaniu porównującym kanagliflozynę w dawce 300 mg raz na dobę z sitagliptyną 100 mg w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem, zastosowanie kanagliflozyny skutkowało nie gorszą ( $p < 0,05$ ) i lepszą ( $p < 0,05$ ) redukcją HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do sitagliptyny. Częstość hipoglikemii podczas stosowania kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę i sitagliptyny 100 mg wyniosła odpowiednio 40,7% i 43,2%. Zaobserwowano także znaczące poprawy masy ciała i zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu zarówno do glimepirydu i sitagliptyny.

**Tabela 5: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z aktywną kontrolą<sup>a</sup>**

<b>Porównanie z glimepirydem w podwójnej terapii z metforminą (52 tygodnie)</b>			
	<b>Kanagliflozyna + metformina</b>		<b>Glimepiryd (miareczkowany) + metformina (N=482)</b>
	<b>100 mg (N=483)</b>	<b>300 mg (N=485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,78	7,79	7,83
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,82	-0,93	-0,81
Różnica vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% 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>Pacjenci (%) osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Masa ciała</b>			
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	86,8	86,6	86,6
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-4,2	-4,7	1,0
Zmiana vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% 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>Porównanie z sitagliptyną w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem (52 tygodnie)</b>			
	<b>Kanagliflozyna 300 mg + metformina i sulfonilomocznik (N=377)</b>		<b>Sitagliptyna 100 mg + metformina i sulfonilomocznik (N=378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,12		8,13
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,03		-0,66
Różnica vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)		N/A <sup>c</sup>
<b>Pacjenci (%) osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6		35,3
<b>Masa ciała</b>			
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	87,6		89,6
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,5		0,3

Różnica vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/A <sup>c</sup>
--------------------------------------------------------	-----------------------------------	------------------

<sup>a</sup> Populacja ITT z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

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

<sup>c</sup> Nie dotyczy.

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

### Szczególne grupy pacjentów

W dwóch badaniach przeprowadzonych w szczególnych grupach pacjentów (starsi pacjenci i pacjenci z dużym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej), kanagliflozynę dodano do aktualnego stabilnego leczenia przeciwcukrzycowego (dieta, monoterapia lub terapia złożona).

### Pacjenci w podeszłym wieku

W sumie 714 pacjentów w wieku  $\geq 55$  do  $\leq 80$  lat (227 pacjentów w wieku od 65 do  $< 75$  lat i 46 pacjentów w wieku od 75 do  $\leq 80$  lat) z niewystarczającą kontrolą glikemii w aktualnej terapii przeciwcukrzycowej (leki zmniejszające glikemię i (lub) dieta i ćwiczenia) uczestniczyło w podwójnie zaślepionym badaniu z kontrolą placebo trwającym ponad 26 tygodni. Statystycznie znamienne ( $p < 0,001$ ) zmiany z punktu wyjścia HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do placebo wyniosły odpowiednio -0,57% i -0,70% dla dawek 100 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.8).

### Pacjenci z GFR 45 ml/min do $< 60$ ml/min

W zbiorczej analizie pacjentów ( $n = 721$ ) z wyjściowym GFR 45 ml/min do  $< 60$  ml/min, stosowanie kanagliflozyny skutkowało znaczącym klinicznie zmniejszeniem HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do placebo, i wyniosło -0,47% dla dawki 100 mg kanagliflozyny i -0,52% dawki 300 mg kanagliflozyny. U pacjentów z wyjściowym GFR 45 ml/min do  $< 60$  ml/min leczonych kanagliflozyną w dawkach 100 mg i 300 mg stwierdzono średnie procentowe zmiany masy ciała w porównaniu do placebo wynoszące odpowiednio -1,8% i -2,0%.

Większość pacjentów z wyjściowym GFR 45 ml/min do  $< 60$  ml/min stosowało insulinę i (lub) sulfonylomocznik (85% [614/721]). Spójnie ze spodziewanym nasileniem hipoglikemii przy dołączaniu produktu leczniczego niezwiązanego z hipoglikemią do leczenia insuliną i (lub) sulfonylomocznikiem, stwierdzano przypadki hipoglikemii, gdy dołączono kanagliflozynę do leczenia insuliną i (lub) sulfonylomocznikiem (patrz punkt 4.8).

### Stężenie glukozy na czczo

W czterech badaniach z kontrolą placebo, leczenie kanagliflozyną w monoterapii lub terapii dodanej z jednym lub dwoma doustnymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię, skutkowało średnią zmianą FPG z punktu wyjścia w porównaniu z placebo wynoszącą -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l dla kanagliflozyny w dawce 100 mg raz na dobę i -1,9 mmol/L do -2,4 mmol/l dla kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę. Te zmiany utrzymywały się przez cały okres leczenia i uzyskiwały prawie maksymalne wartości po pierwszym dniu leczenia.

### Stężenie glukozy po posiłku

Kanagliflozyna w monoterapii lub terapii dodanej z jednym lub dwoma doustnymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię zmniejszała stężenie glukozy po obciążeniu (PPG) mieszanym posiłkiem z wartości wyjściowych w porównaniu z placebo o -1,5 mmol/l do -2,7 mmol/l dla dawki 100 mg raz na dobę i -2,1 mmol/l do -3,5 mmol/l dla dawki 300 mg raz na dobę. Działanie to wynikało ze zmniejszenia stężenia glukozy przed posiłkiem i zmniejszenia hiperglikemii poposiłkowej.

### Masa ciała

Kanagliflozyna w dawkach 100 mg i 300 mg raz na dobę w monoterapii i podwójnej lub potrójnej terapii dodanej wywoływała znamienne statystycznie procentowe zmniejszenie wagi ciała po 26-tygodniach w porównaniu do placebo. W dwóch badaniach z aktywną kontrolą trwających 52-tygodnie porównujących kanagliflozynę z glimepirydem i sitagliptyną, stwierdzono trwale i znamienne statystycznie średnie zmniejszenie procentowe masy ciała dla kanagliflozyny w terapii dodanej z metforminą wynoszące odpowiednio -4,2% i -4,7% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i

300 mg raz na dobę, w porównaniu ze skojarzeniem glimepirydu i metforminy (1,0%) i -2,5% dla kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem w porównaniu z sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (0,3%).

W podgrupie pacjentów (n=208) z badania z aktywną kontrolą terapii dwulekowej z metforminą, u których wykonano densytometrię (dual energy X-ray densitometry, DXA) i tomografię komputerową (TK) brzucha w celu oceny budowy ciała wykazano, że około dwie trzecie spadku masy ciała w wyniku leczenia kanagliflozyną nastąpiła w wyniku utraty tłuszczu trzewnego i podskórnego w podobnych proporcjach. 211 pacjentów z badania klinicznego przeprowadzonego u starszych pacjentów uczestniczyło w analizie densytometrycznej składu ciała - DXA. Wykazała ona, że około 2/3 utraty masy ciała związanej z leczeniem kanagliflozyną była w wyniku utraty masy tłuszczowej w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono istotnych zmian gęstości kości w strefach beczkowej i korowej.

#### Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Dokonano wcześniej zaplanowanej metaanalizy istotnych incydentów sercowo-naczyniowych wykrytych w badaniach klinicznych fazy 2 i 3 u 9632 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 4327 pacjentów (44,9%) z chorobami sercowo-naczyniowymi lub z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, którzy uczestniczą w trwającym badaniu sercowo-naczyniowym. Współczynnik ryzyka dla złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego (czas do incydentu zgonu sercowo-naczyniowego, udaru bez skutku śmiertelnego, zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego i niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji) dla kanagliflozyny (obie dawki zbiorczo) w porównaniu z komparatorem aktywnym i placebo wyniósł 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); dlatego nie ma dowodów na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe kanagliflozyny w porównaniu z komparatorami. Współczynniki ryzyka dla dawek 100 mg i 300 mg raz na dobę były podobne.

#### Ciśnienie krwi

W analizie czterech badań z kontrolą placebo (n=2313) trwających 26 tygodni leczenie kanagliflozyną w dawkach 100 mg i 300 mg raz na dobę skutkowało średnim zmniejszeniem ciśnienia skurczowego krwi o odpowiednio -3,9 mmHg i -5,3 mmHg w porównaniu z placebo (-0,1 mmHg) i mniejszym wpływem na ciśnienie rozkurczowe krwi ze średnimi zmianami dla kanagliflozyny w dawce 100 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę wynoszącymi odpowiednio -2,1 mmHg i -2,5 mmHg w porównaniu z placebo (-0,3 mmHg). Nie było zauważalnego wpływu na częstość rytmu serca.

#### Pacjenci z wyjściową HbA<sub>1c</sub> > 10% do ≤ 12%

W analizie pacjentów z wyjściowym HbA<sub>1c</sub> > 10% do ≤ 12% stosujących kanagliflozynę w monoterapii stwierdzono zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowych HbA<sub>1c</sub> (niedostosowanych do placebo) o odpowiednio -2,13% i -2,56% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg raz na dobę.

## METFORMINA

W prospektywnym, randomizowanym badaniu UKPDS (*ang. UK Prospective Diabetes Study*) wykazano długoterminowe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą, leczonych metforminą po niepowodzeniu leczenia samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszelkich powikłań związanych z cukrzycą, w grupie metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z leczeniem samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjento-lat), p=0,0023 oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), p=0,0034;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu związanego z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, p=0,017;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat (p=0,011)

oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ( $p=0,021$ );

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ( $p=0,01$ ).

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vokanamet we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### VOKANAMET

Badania biorównoważności u zdrowych osób wykazały że produkt leczniczy Vokanamet tabletki złożone 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg i 150 mg/1000 mg są biorównoważne z odpowiednimi dawkami kanagliflozyny i metforminy w postaci oddzielnych tabletek.

Podawanie produktu leczniczego Vokanamet 150 mg/1000 mg z jedzeniem nie zmieniało całkowitej ekspozycji na kanagliflozynę. Nie zmieniała się także AUC metforminy; jednakże, średnie szczytowe stężenie metforminy w osoczu zmniejszyło się o 16% gdy produkt był podawany z jedzeniem. Stwierdzono opóźnienie czasu osiągnięcia stężenia maksymalnego obu składników (2 godz. dla kanagliflozyny i 1 godz. dla metforminy), gdy produkt był podawany z jedzeniem. Nasilenie tych zmian nie ma jednak znaczenia klinicznego. Ponieważ przyjmowanie metforminy z jedzeniem jest korzystne ze względu na zmniejszenie częstości żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych, zaleca się by przyjmować produkt leczniczy Vokanamet razem z pokarmem w celu zmniejszenia nietolerancji żołądkowo-jelitowych związanych z metforminą.

### KANAGLIFLOZYNA

Farmakokinetyka kanagliflozyny jest zasadniczo podobna u zdrowych osób i pacjentów z cukrzycą typu 2. Po pojedynczej doustnej dawce 100 mg i 300 mg zdrowym osobom, kanagliflozyna była szybko wchłaniana osiągając szczytowe stężenie w osoczu (mediana  $T_{max}$ ) w 1 do 2 godzin po podaniu. Osoczowe  $C_{max}$  i AUC kanagliflozyny zwiększało się proporcjonalnie do dawki od 50 mg do 300 mg. Pozorny okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) (wyrażony jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe) wynosił odpowiednio  $10,6 \pm 2,13$  godzin i  $13,1 \pm 3,28$  godzin dla dawek 100 mg i 300 mg. Stan stacjonarny był osiągnięty po 4 do 5 dni dawkowania raz na dobę kanagliflozyny 100 mg do 300 mg. Kanagliflozyna nie wykazuje zależności od czasu farmakokinetyki i kumuluje się w osoczu w maksymalnie 36% po dawkach wielokrotnych 100 mg i 300 mg.

### Wchłanianie

Średnia całkowita biodostępność po podaniu doustnym kanagliflozyny wynosi około 65%. Jednoczesne podanie kanagliflozyny z wysokotłuszczowym posiłkiem nie wpływało na farmakokinetykę kanagliflozyny; dlatego, kanagliflozyna może być przyjmowana razem z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji kanagliflozyny ( $V_d$ ) w stanie stacjonarnym po pojedynczej dawce dożylniej podanej zdrowym osobnikom wynosi 83,5 l, co wskazuje na znaczną dystrybucję tkankową. Kanagliflozyna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (99%), głównie z albuminami. Wiązanie z białkami nie zależy od stężenia kanagliflozyny w osoczu. Wiązanie z białkami osocza nie jest istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

### Metabolizm

O-glukuronidacja jest głównym szlakiem metabolicznym eliminacji kanagliflozyny, która jest głównie sprzężana z kwasem glukuronowym przy udziale UGT1A9 i UGT2B4 do dwóch nieczynnych O-glukuronowych metabolitów. Metabolizm kanagliflozyny u ludzi przy udziale CYP3A4 (oksydacja)

jest minimalny (około 7%).

W badaniach *in vitro* kanagliflozyna w stężeniach ponadterapeutycznych nie hamowała cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ani nie indukowała CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. Nie stwierdzono w warunkach *in vivo* istotnego klinicznie wpływu na CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

#### Eliminacja

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki kanagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem  $^{14}\text{C}$  zdrowym osobom, odzyskano odpowiednio 41,5%, 7,0% i 3,2% podanej dawki w kale jako kanagliflozyna, hydroksylowany metabolit i *O*-glukuronowy metabolit. Krążenie jelitowo-wątrobowe kanagliflozyny jest nieistotne.

Około 33% podanej dawki radioaktywnej zostało wydalone z moczem, głównie jako metabolity *O*-glukuronowe (30,5%). Mniej niż 1% dawki zostało wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy dawek 100 mg i 300 mg kanagliflozyny mieścił się w zakresie od 1,30 do 1,55 ml/min.

Kanagliflozyna jest substancją z małym klirensiem, a średni klirens układowy po podaniu dożylnym wynosi u zdrowych osób około 192 ml/min.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Zaburzenia czynności nerek

W otwartym badaniu z pojedynczą dawką oceniano właściwości farmakokinetyki kanagliflozyny 200 mg u osób z różnym nasileniem zaburzeń czynności nerek (klasyfikowanych wg CrCl w oparciu o równanie Cockcroft-Gault'a) w porównaniu do zdrowych osób. Badanie objęło 8 osób z prawidłową czynnością nerek (CrCl  $\geq$  80 ml/min), 8 osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 50 do  $<$  80 ml/min), 8 osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 30 do  $<$  50 ml/min) i 8 osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl  $<$  30 ml/min) oraz 8 osób hemodializowanych z ESRD.

$C_{\text{max}}$  kanagliflozyny zwiększało się umiarkowanie o 13%, 29% i 29% u osób odpowiednio z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, lecz nie u osób hemodializowanych. W porównaniu do zdrowych osób, AUC kanagliflozyny w osoczu zwiększało się o około 17%, 63% i 50% u osób odpowiednio z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, lecz było podobne u osób z ESRD i zdrowych osób.

Hemodializa usuwała kanagliflozynę w nieznacznym stopniu.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 300 mg kanagliflozyny, średnie geometryczne wskaźniki  $C_{\text{max}}$  i  $AUC_{\infty}$  kanagliflozyny w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby, wynosiły odpowiednio 107% i 110%, u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) oraz 96% i 111% u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh).

Nie uważa się by te zmiany miały znaczenie kliniczne.

##### Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq$ 65 lat)

Wiek nie miał istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę kanagliflozyny na podstawie farmakokinetycznej analizy populacji (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

##### Dzieci i młodzież

W badaniu fazy 1 oceniono właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne kanagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku  $\geq$  10 do  $<$  18 lat z cukrzycą typu 2. Parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były zbliżone ze stwierdzanymi u dorosłych.

### Inne szczególne grupy pacjentów

#### Farmakogenetyka

Oba enzymy UGT1A9 i UGT2B4 podlegają polimorfizmowi genetycznemu. W zbiorczej analizie danych klinicznych, u nosicieli alleli UGT1A9\*1/\*3 i UGT2B4\*2/\*2 stwierdzono zwiększenie AUC kanagliflozyny odpowiednio o 26% i 18%. Nie przypuszcza się by to zwiększenie ekspozycji kanagliflozyny miało znaczenie kliniczne. Wpływ bycia homozygotą (UGT1A9\*3/\*3, częstość < 0,1%) jest prawdopodobnie bardziej zaznaczony, lecz nie był on badany.

Płeć, rasa czy indeks masy ciała nie miały istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę kanagliflozyny na podstawie farmakokinetycznej analizy populacji.

### METFORMINA

#### Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy,  $C_{max}$  osiągane jest po upływie około 2,5 h ( $T_{max}$ ). Bezwzględna biodostępność chlorowodoru metforminy z tabletki 500 mg lub 850 mg wynosi około 50-60% u osób zdrowych. Po podaniu dawki doustnej, zawartość niewchłoniętej frakcji w kale wynosiła 20-30%.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy jest wysycalna i niepełna. Uznaje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa.

Po podaniu zazwyczaj stosowanych dawek i schematów dawkowania metforminy stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 24-48 h i zazwyczaj wynoszą mniej niż 1  $\mu\text{g/ml}$ .

W kontrolowanych badaniach klinicznych,  $C_{max}$  nie przekraczało 5  $\mu\text{g/ml}$ , nawet po podaniu maksymalnych dawek.

Spożycie pokarmu nieznacznie opóźnia i zmniejsza wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg maksymalne stężenie w osoczu było o 40% mniejsze, AUC zmniejszała się o 25% a czas uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu był wydłużony o 35 minut. Znaczenie kliniczne zmniejszenia tych wartości nie jest znane.

#### Dystrybucja

Metformina w znikomym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Szczytowe stężenie we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje w podobnym czasie.

Czerwone krwinki są najprawdopodobniej drugim kompartmentem dystrybucji. Średnie wartości  $V_d$  wahały się od 63 do 276 litrów.

#### Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie zidentyfikowano żadnych metabolitów metforminy.

#### Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy przekracza 400 ml/min, co wskazuje na wydalanie chlorowodoru metforminy drogą przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym, okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 h.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, a zatem okres półtrwania w fazie eliminacji ulega wydłużeniu, powodując zwiększenie stężenia metforminy w osoczu.

#### Dzieci i młodzież

Badanie pojedynczej dawki: po podaniu dzieciom pojedynczych dawek 500 mg chlorowodoru metforminy, wykazano podobny profil farmakokinetyczny do stwierdzonego u zdrowych dorosłych.

Dawki wielokrotne: dostępne są dane tylko z jednego badania. Po podawaniu dzieciom powtarzalnych dawek 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, maksymalne  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  zmniejszyły się odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu do dorosłych diabetyków, którzy otrzymywali dawki 500 mg dwa razy na

dobę przez 14 dni. Nie ma to znaczenia klinicznego, gdy dawkowanie jest indywidualnie dostosowywane pod kontrolą glikemii.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Kanagliflozyna

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Kanagliflozyna nie wykazywała wpływu na płodność i wczesny rozwój płodowy u szczurów, gdy narażenie było do 19 razy większe od narażenia u ludzi, po podaniu maksymalnej zalecanej dawki (ang. Maximum recommended human dose, MRHD).

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów stwierdzono opóźnienia kostnienia kości śródstopia przy ekspozycjach układowych przekraczających 73 razy i 19 razy ekspozycje kliniczne po podaniu dawek 100 mg i 300 mg. Nie wiadomo czy opóźnienie kostnienia można przypisać wpływowi kanagliflozyny na homeostazę wapnia stwierdzanego u dorosłych szczurów.

W badaniu rozwoju przed i poporodowego, kanagliflozyna podawana samicom szczurów od 6 dnia ciąży do 20 dnia laktacji powodowała zmniejszenie masy ciała potomstwa obu płci w dawkach toksycznych dla matki > 30 mg/kg/dobę (ekspozycje  $\geq 5,9$  razy przekraczające ekspozycję na kanagliflozynę u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi [MRHD]). Toksyczne działanie na matkę było ograniczone do zmniejszenia przyrostu masy ciała.

Badanie u młodych szczurów, którym podawano kanagliflozynę od dnia 1 do 90 po porodzie nie wykazało zwiększonej wrażliwości w porównaniu do działań stwierdzanych u dorosłych szczurów. Jednakże stwierdzono poszerzenie miedniczek nerkowych dla dawek niepowodujących uszkodzeń (No Observable Effect Level, NOEL), które skutkowały ekspozycjami stanowiącymi 2,4 i 0,6 krotność ekspozycji klinicznych podczas stosowania dawek odpowiednio 100 mg i 300 mg. Nie było ono całkowicie odwracalne w ciągu około 1 miesięcznego okresu. Odkryte zmiany w nerkach utrzymujące się u młodych szczurów można najprawdopodobniej przypisać niewystarczającej zdolności wydalania zwiększonych przez kanagliflozynę objętości moczu przez rozwijającą się nerkę, jako że dojrzewanie czynności nerek u szczurów trwa do 6 tygodni życia.

Kanagliflozyna nie zwiększała częstości guzów u samców i samic myszy w 2-letnim badaniu w dawkach 10, 30 i 100 mg/kg. Największa dawka 100 mg/kg stanowiła 14-krotność dawki klinicznej 300 mg na podstawie ekspozycji AUC. Kanagliflozyna zwiększała częstość guzów jąder z komórek Leydig'a u samców szczurów we wszystkich badanych dawkach (10, 30 i 100 mg/kg); najmniejsza dawka 10 mg/kg stanowi około 1,5 dawki klinicznej 300 mg na podstawie ekspozycji AUC. Większe dawki kanagliflozyny (100 mg/kg) samców i samic szczurów zwiększały częstość guzów chromochłonnych i guzów z kanalików nerkowych. Na podstawie ekspozycji AUC, dawka NOEL wynosząca 30 mg/kg/dobę dla guzów chromochłonnych i guzów z kanalików nerkowych przekracza o około 4,5 razy ekspozycję dobowej dawki klinicznej 300 mg. Na podstawie nieklinicznych i klinicznych badań mechanistycznych guzy jąder z komórek Leydig'a, guzy z kanalików nerkowych i guzy chromochłonne uważa się za specyficzne dla szczurów. Indukowane przez kanagliflozynę guzy z kanalików nerkowych i guzy chromochłonne u szczurów są prawdopodobnie spowodowane zaburzeniami wchłaniania węglowodanów jako skutek hamowania przez kanagliflozynę jelitowego SGLT1; mechanistyczne badania kliniczne nie wykazały zaburzeń wchłaniania węglowodanów u ludzi przez kanagliflozynę w dawkach do 2-krotnie przekraczających zalecaną dawkę kliniczną. Guzy z komórek Leydig'a są związane ze zwiększeniem stężeń hormonu luteinizującego (LH), który jest znanym mechanizmem tworzenia się guzów z komórek Leydig'a u szczurów. W 12-tygodniowym badaniu klinicznym u mężczyzn otrzymujących kanagliflozynę nie dochodziło do zwiększenia stężenia niestymulowanego LH.

#### Metformina

Badania przedkliniczne oparte na konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących

bezpieczeństwa stosowania, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, kancerogenności i toksycznego wpływu na rozród nie wykazały niebezpieczeństwa stosowania u ludzi.

Ocena ryzyka dla środowiska: nie oczekuje się wpływu na środowisko wynikającego z zastosowania klinicznego obu substancji czynnych produktu leczniczego Vokanamet: kanagliflozyny lub metforminy.

#### Kanagliflozyna/Metformina

W badaniu oceniającym rozwój zarodka i płodu u szczurów, metformina podawana w monoterapii (300 mg/kg/dobę) powodowała brak/niepełne kostnienie, podczas gdy kanagliflozyna w monoterapii (60 mg/kg/dobę) nie miała żadnego wpływu. Kiedy kanagliflozyna/metformina były podawane w dawkach 60/300 mg/kg/dobę (ekspozycje przekraczające odpowiednio 11 i 13 razy ekspozycje kliniczne na kanagliflozynę i metforminę w dawkach 300/2000 mg) działania były bardziej zauważalne niż przy podawaniu samej metforminy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

#### Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane

Makrogol (3350)  
Alkohol poliwinylowy  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172)

#### Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

Makrogol (3350)  
Alkohol poliwinylowy  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

#### Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane

Makrogol (3350)  
Alkohol poliwinylowy  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

#### Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane

Makrogol (3350)  
Alkohol poliwinylowy  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka HDPE zapieczętowana i zabezpieczona przed otwarciem przez dzieci z pochłaniaczem wilgoci.

Butelki zawierające 20 i 60 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań:

1 x 20 powlekanych tabletek.

1 x 60 powlekanych tabletek.

180 (3 x 60) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane

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

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

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

Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

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

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

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

Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane

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

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

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

Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane

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

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

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 kwietnia 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane  
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane  
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane  
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane  
kanagliflozyna/ chlorowodorek metforminy

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

Każda tabletki powlekana zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

Każda tabletki powlekana zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

Każda tabletki powlekana zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

20 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

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

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ETYKIETA BUTELKI**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane  
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane  
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane  
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane  
kanagliflozyna/ chlorowodorek metforminy

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

Każda tabletki powlekana zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

Każda tabletki powlekana zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

Każda tabletki powlekana zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

20 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### ETYKIETA (opakowanie zbiorcze)

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane  
Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane  
Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane  
Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane  
kanagliflozyna/ chlorowodorek metforminy

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

Każda tabletki powlekana zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 50 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

Każda tabletki powlekana zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.

Każda tabletki powlekana zawiera kanagliflozynę półwodną, odpowiednik 150 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 180 (3 opakowania po 60) tabletek powlekanych

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

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

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane**  
**Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane**  
**Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane**  
**Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane**

kanagliflozyna/chlorowodorek metforminy

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Vokanamet i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vokanamet
3. Jak przyjmować lek Vokanamet
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vokanamet
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek Vokanamet i w jakim celu się go stosuje**

Lek Vokanamet zawiera dwie różne substancje czynne kanagliflozynę i metforminę. Są to dwa leki działające jednocześnie w różny sposób by zmniejszyć stężenie glukozy (cukru) we krwi u dorosłych z cukrzycą typu 2.

W celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi lek ten może być stosowany sam lub z innymi lekami, które pacjent może stosować w leczeniu cukrzycy typu 2, takimi jak insulina, inhibitor DPP-4 (np. sitagliptyna, saksagliptyna lub linagliptyna), sulfonilomocznik (np. glimepiryd lub glipizyd) lub pioglitazon. Pacjent z cukrzycą typu 2 może już być leczony kilkoma z tych leków lub jednym z nich. Lek Vokanamet stosuje się gdy kontrola stężenia cukru za pomocą samej metforminy lub z innymi lekami przeciwcukrzycowymi jest niewystarczająca. Jeśli pacjent już stosuje oddzielnie kanagliflozynę i metforminę, lek Vokanamet może zastąpić obie te tabletki.

Istotne jest kontynuowanie diety i wysiłku fizycznego zaleconych przez lekarza lub pielęgniarkę.

### **Co to jest cukrzyca typu 2?**

Cukrzyca typu 2 to stan w organizmie kiedy trzustka nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny lub organizm nie reaguje na wytworzoną insulinę, przez co znacznie zwiększa się stężenie cukru (glukozy) we krwi. To może prowadzić do poważnych zaburzeń zdrowia takich jak choroby serca, nerek, ślepoty i amputacja.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vokanamet

### Kiedy nie przyjmować leku Vokanamet

- jeśli pacjent ma uczulenie na kanagliflozynę, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby
- jeśli pacjent ma znacznie zmniejszoną czynność nerek
- Jeśli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca, na przykład ciężka hiperglikemia (duże stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka, nagłe zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz „Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej” poniżej) lub kwasica ketonowa. Kwasica ketonowa to choroba, w przypadku której substancje nazywane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Do objawów należą: ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust.
- jeśli pacjent ma ciężkie zakażenie
- jeśli pacjent jest silnie odwodniony (utracił dużo wody z organizmu), np. z powodu długotrwałej lub ostrej biegunki, lub silnych wymiotów
- jeśli pacjent ma śpiączkę cukrzycową
- jeśli pacjent w ostatnim czasie miał zawał serca bądź ciężkie zaburzenia krążenia krwi takie jak wstrząs lub problemy z oddychaniem
- jeśli pacjent spożywa nadmierne ilości alkoholu (zarówno codziennie jak i od czasu do czasu)
- jeśli pacjent ma lub miał ostatnio niewydolność serca.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

#### Ryzyko kwasicy mleczanowej

Lek Vokanamet może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkiego zakażenia, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w których jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (np. ostre ciężkie choroby serca).

Jeśli którakolwiek z powyższych okoliczności odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

**Należy zaprzestać czasowo stosowania leku Vokanamet, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem** (znaczną utratą wody z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

**Należy zaprzestać stosowania leku Vokanamet i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej,** bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- wymioty,
- ból brzucha,
- skurcze mięśni,
- ogólnie złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem,
- trudności z oddychaniem,
- zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym jest konieczne natychmiastowe leczenie w szpitalu.

Przed rozpoczęciem oraz podczas stosowania tego leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- co pacjent może zrobić by zapobiec odwodnieniu
- jeśli pacjent ma cukrzycę typu 1 (organizm pacjenta nie produkuje insuliny). Lek Vokanamet nie powinien być stosowany w tym stanie
- jeśli u pacjenta wystąpi szybka utrata masy ciała, nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem. Objawy te mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej” – rzadkim lecz ciężkim, czasami zagrażającym życiu powikłaniu cukrzycy wynikającym ze zwiększonego stężenia „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach. Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego postu, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby
- jeśli pacjent miał kiedykolwiek ciężką chorobę serca lub przeszedł udar mózgu
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie tętnicze (leki przeciwnadciśnieniowe) lub miał kiedykolwiek niskie ciśnienie tętnicze (hipotensja). Więcej informacji podano poniżej, „Inne leki i Vokanamet”.
- Ważne jest żeby pacjent regularnie sprawdzał stopy i przestrzegał zaleceń personelu medycznego dotyczących pielęgnacji stóp i właściwego nawodnienia. Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek rany lub przebarwienia lub odczuwa tkliwość lub ból stóp. Niektóre badania wskazują, że przyjmowanie kanagliflozyny może wpływać na ryzyko amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie amputacji palucha).

### **Kontrola czynności nerek**

Podczas leczenia lekiem Vokanamet lekarz będzie kontrolował czynność nerek pacjenta przynajmniej raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) ma pogarszającą się czynność nerek.

### **Zabiegi operacyjne**

Jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, nie może stosować leku Vokanamet podczas zabiegu i przez pewien czas po nim. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Vokanamet.

Lekarz prowadzący zdecyduje, czy w czasie przerwania stosowania leku Vokanamet będzie konieczne przyjmowanie innego leku kontrolującego glikemię. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza.

### **Głukoza w moczu**

Ze względu na mechanizm działania kanagliflozyny, badania laboratoryjne mogą wykazać obecność cukru (glukozy) w moczu.

### **Dzieci i młodzież**

Lek Vokanamet nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Vokanamet a inne leki**

Jeśli pacjent będzie miał wstrzyknięty do krwiobiegu środek kontrastowy zawierający jod, na przykład w celu badania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej, musi przerwać przyjmowanie leku Vokanamet przed lub najpóźniej w momencie takiego wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Vokanamet.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Pacjent może wymagać częstszych kontroli stężenia glukozy we krwi i ocen czynności nerek lub też modyfikacji dawki leku Vokanamet przez lekarza. Szczególnie ważne jest poinformowanie o następujących lekach:

- insulina lub sulfonilomocznik (np. glimepiryd lub glipizyd) dla pacjentów chorych na

cukrzycę – lekarz może zalecić zmniejszenie dawek innych leków, aby zapobiec wystąpieniu zbyt małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii)

- leki zwiększające wytwarzanie moczu (moczopędne)
- ziele dziurawca zwyczajnego (lek ziołowy stosowany w depresji)
- karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital (leki przeciwdrgawkowe)
- efawirenz lub rytonawir (leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV)
- ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy)
- cholestyramina (lek zmniejszający ilość cholesterolu we krwi). Patrz punkt 3, „Stosowanie leku”.
- digoksyna lub digitoksyna (leki nasercowe). Może być konieczne sprawdzanie stężeń tych leków we krwi, jeśli jednocześnie jest przyjmowany lek Vokanamet
- dabigatran (lek zmniejszający gęstość krwi i ryzyko powstawania skrzepów)
- leki zawierające alkohol. Patrz punkt „Stosowanie leku Vokanamet z alkoholem”
- cymetydyna (lek stosowany w dolegliwościach żołądkowych)
- kortykosteroidy (leki stosowane w leczeniu różnych stanów takich jak ciężki stan zapalny skóry lub astma) podawane doustnie, dożylnie lub wziewnie
- beta-2 agoniści (takie jak salbutamol lub terbutalina) stosowane w leczeniu astmy
- leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb)
- pewne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II).

### **Stosowanie leku Vokanamet z alkoholem**

Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku Vokanamet bowiem może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem lub kontynuacją stosowania tego leku.

Nie należy stosować kanagliflozyny, jednego ze składników leku Vokanamet podczas ciąży.

Pacjentka tak szybko jak tylko dowie się, że jest w ciąży, powinna porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu kontrolowania stężenia cukru we krwi bez leku Vokanamet.

Nie należy stosować leku Vokanamet, jeśli pacjentka karmi piersią. Pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem, czy przerwać przyjmowanie tego leku lub czy przestać karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Vokanamet nie ma wpływu lub wpływ ten jest nieznaczny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie narzędzi lub maszyn. Jednakże stwierdzano zawroty głowy i oszołomienie, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie narzędzi lub maszyn.

Stosowanie leku Vokanamet wraz z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, takimi jak sulfonilomocznik (np. glimepiryd lub glipizyd) lub insulina, może spowodować nadmierne zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia), objawiające się zaburzeniami widzenia, mrowieniem ust, drżeniem, nadmierną potliwością, błądzą, zmianą nastroju lub uczuciem lęku lub splątaniem. To może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie narzędzi lub maszyn. Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy małego stężenia cukru we krwi.

### **3. Jak przyjmować lek Vokanamet**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Ile leku zażywać**

- Dawka leku Vokanamet to jedna tabletką dwa razy na dobę.
- Dawka leku Vokanamet, którą pacjent będzie przyjmował zależy od stanu pacjenta i ilości kanagliflozyny i metforminy potrzebnej do kontrolowania stężenia cukru we krwi.
- Lekarz zaleci dawkę odpowiednią dla pacjenta.

### **Stosowanie leku**

- Należy połknąć całą tabletkę popijając połową szklanki wody.
- Najlepiej zażywać podczas posiłku. To zmniejszy możliwość wystąpienia dolegliwości żołądkowych.
- Tabletki powinno się przyjmować każdego dnia o tej samej porze. Ułatwi to pamiętanie o zażyciu leku.
- Jeśli lekarz zalecił stosowanie tego leku jednocześnie z jakimkolwiek lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu, takim jak cholestyramina, należy przyjmować ten lek co najmniej 1 godzinę przed lub 4 do 6 godzin po zażyciu leku zmniejszającego stężenie cholesterolu.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Vokanamet wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi. Należy pamiętać, aby stosować te leki zgodnie z zaleceniami lekarza. Pomoże to uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

Jeśli pacjent ma zaburzoną czynność nerek, lekarz może przepisać mniejszą dawkę.

### **Dieta i ćwiczenia**

W celu kontrolowania cukrzycy, pacjent nadal musi przestrzegać zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki dotyczących diety i ćwiczeń fizycznych. W szczególności, jeśli pacjent stosuje dietę cukrzycową z kontrolą masy ciała, musi ją kontynuować podczas stosowania tego leku.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vokanamet**

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

### **Pominięcie przyjęcia leku Vokanamet**

- Jeśli pacjent zapomni zażyć tabletkę należy przyjąć lek, jak tylko pacjent sobie o tym przypomniał. Jednakże, jeśli do zastosowania następnej dawki pozostało niewiele czasu, należy pominąć zapomnianą dawkę.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie przyjmowania leku Vokanamet**

Stężenie cukru we krwi może się zwiększyć po odstawieniu leku.

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez porozumienia z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Vokanamet i skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych ciężkich objawów niepożądanych:**

Lek Vokanamet może bardzo rzadko powodować (może wystąpić u maksymalnie 1 pacjenta na 10 000) wystąpienie bardzo ciężkiego działania niepożądanego określanego jako kwasica mleczanowa (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Jeżeli wystąpi ona u pacjenta, należy **przerwać przyjmowanie leku Vokanamet i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym**

**szpitalem**, gdyż kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki.

**Należy przerwać stosowanie leku Vokanamet i natychmiast skonsultować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych ciężkich objawów niepożądanych:**

**Odwodnienie (niezbyt często, może wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)**

- Utrata zbyt dużej ilości płynów z organizmu (odwodnienie). Zdarza się to częściej u osób w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat), osób z zaburzeniami czynności nerek i przyjmujących diuretyki (leki odwadniające).

Możliwe objawy odwodnienia są następujące:

- uczucie zamroczenia lub zawroty głowy
- omdlenia lub zawroty głowy podczas wstawania
- suchość lub lepkość w ustach, uczucie nadmiernego pragnienia
- uczucie nadmiernego osłabienia lub zmęczenia
- wydalanie małej ilości moczu lub niewydalanie moczu
- przyspieszony rytm serca.

**Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:**

**Cukrzycowa kwasica ketonowa (rzadko, może wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)**

Objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz także punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności):

- zwiększone stężenie „ciał ketonowych” w moczu lub we krwi
- szybka utrata masy ciała
- nudności lub wymioty
- ból brzucha
- silne pragnienie
- szybkie i głębokie oddechy
- splątanie
- niezwykła senność lub zmęczenie
- słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu.

Może ona wystąpić niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Lekarz może zdecydować o wstrzymaniu lub zaprzestaniu stosowania leku Vokanamet.

**Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu jakiegokolwiek z poniższych objawów niepożądanych:**

**Hipoglikemia (bardzo często, może wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)**

- Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia) – podczas stosowania tego leku z insuliną lub sulfonilomocznikiem (np. glimepiryd lub glipizyd).

Możliwe objawy małego stężenia cukru we krwi:

- zaburzenia widzenia
- mrowienie ust
- drżenie, pocenie się, bledność skóry
- zmiany nastroju, uczucie niepokoju, lub splątania.

Lekarz poinformuje jak należy leczyć zbyt małe stężenie cukru we krwi i jak postępować, jeśli wystąpi którekolwiek z powyższych działań niepożądanych.

**Inne działania niepożądane podczas przyjmowania samej kanagliflozyny:**

**Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)**

- zakażenie drożdżakowe pochwy.

**Często (może wystąpić u 1 na 10 pacjentów)**

- wysypka lub zaczerwienienie penisa lub napletka (zakażenie drożdżakowe)
- zakażenia dróg moczowych
- zmiany w oddawaniu moczu (w tym nadmierne wydalanie moczu lub potrzeba częstszego

- oddawania moczu, nagła potrzeba oddania moczu, potrzeba oddawania moczu w nocy)
- zaparcie
- pragnienie
- nudności
- zmiany stężeń cholesterolu, zwiększenie liczby czerwonych krwinek (hematokrytu) w badaniach krwi.

#### **Niezbyt często (może wystąpić u 1 na 100 pacjentów)**

- wysypka lub zaczerwienienie skóry ze świądem i grudkami, sączeniem się płynu lub pęcherzykami,
- pokrzywka
- zmiany w badaniach krwi związane z czynnością nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny lub mocznika) lub zwiększenie stężenia potasu
- zmiany w badaniach krwi wykazujące zwiększone stężenie fosforanów we krwi
- złamania kości
- niewydolność nerek (głównie jako następstwo utraty zbyt dużej ilości płynów z organizmu)
- amputacje w obrębie dolnej kończyny (szczególnie palucha) szczególnie u pacjentów z dużym ryzykiem choroby serca.

#### **Rzadko (może wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)**

- ciężka reakcja alergiczna (może obejmować obrzęk twarzy, ust, jamy ustnej, języka lub gardła co może prowadzić do zaburzeń oddychania i przełykania).

#### **Dziania niepożądane stwierdzone podczas przyjmowania samej metforminy nieopisane dla kanagliflozyny:**

- bardzo częste: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, utrata apetytu
- częste: metaliczny smak w ustach (zaburzenia smaku)
- bardzo częste: zmniejszenie stężenia witaminy B<sub>12</sub> (może wystąpić niedokrwistość – mała liczba czerwonych krwinek), nieprawidłowości testów czynności wątroby, zapalenie wątroby i świąd.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Vokanamet**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce lub pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie stosować leku Vokanamet, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub ma ślady otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Vokanamet

- Substancjami czynnymi leku są kanagliflozyna i chlorowodorek metforminy.
  - Każda tabletki 50 mg/850 mg zawiera 50 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
  - Każda tabletki 50 mg/1000 mg zawiera 50 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.
  - Każda tabletki 150 mg/850 mg zawiera 150 mg kanagliflozyny i 850 mg chlorowodoru metforminy.
  - Każda tabletki 150 mg/1000 mg zawiera 150 mg kanagliflozyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy.
- Pozostałe składniki to:
  - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, kroskarmeloza sodowa i magnezu stearynian.
  - Otoczka tabletki:
    - tabletki 50 mg/850 mg: makrogol (3350), alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172) i żelaza tlenek czarny (E172).
    - tabletki 50 mg/1000 mg: makrogol (3350), alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172).
    - tabletki 150 mg/850 mg: makrogol (3350), alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek żółty (E172).
    - tabletki 150 mg/1000 mg: makrogol (3350), alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172) i żelaza tlenek czarny (E172).

### Jak wygląda lek Vokanamet i co zawiera opakowanie

- Vokanamet 50 mg/850 mg powlekane tabletki w kształcie kapsułki, koloru różowego, długości około 20 mm, z napisem "CM" po jednej stronie i "358" po drugiej.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg powlekane tabletki w kształcie kapsułki, koloru beżowego, długości około 21 mm, z napisem "CM" po jednej stronie i "551" po drugiej.
- Vokanamet 150 mg/850 mg powlekane tabletki w kształcie kapsułki, koloru jasnożółtego, długości około 21 mm, z napisem "CM" po jednej stronie i "418" po drugiej.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg powlekane tabletki w kształcie kapsułki, koloru fioletowego, długości około 22 mm, z napisem "CM" po jednej stronie i "611" po drugiej.

Lek Vokanamet jest dostępny w butelkach z HDPE z zabezpieczeniem przed dostępem przez dzieci. Opakowania kartonowe zawierają 20, 60 i 180 tabletek (3 butelki zawierające po 60 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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 Κρασιδιώτη 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 1 494 567 444

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc YYYY}.**

**Inne źródła informacji:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.