

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Jedna tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 50 mg kanagliflozínu, a 850 mg metformíniumchloridu.

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
Jedna tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 50 mg kanagliflozínu, a 1000 mg metformíniumchloridu.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Jedna tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 150 mg kanagliflozínu, a 850 mg metformíniumchloridu.

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
Jedna tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 150 mg kanagliflozínu, a 1000 mg metformíniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Tableta je ružová, kapsulovitého tvaru, 20 mm dlhá, s okamžitým uvoľňovaním, filmom obalená a s „CM” na jednej strane a „358” na druhej strane.

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
Tableta je béžová, kapsulovitého tvaru, 21 mm dlhá, s okamžitým uvoľňovaním, filmom obalená a s „CM” na jednej strane a „551” na druhej strane.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Tableta je svetložltá, kapsulovitého tvaru, 21 mm dlhá, s okamžitým uvoľňovaním, filmom obalená a s „CM” na jednej strane a „418” na druhej strane.

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
Tableta je fialová, kapsulovitého tvaru, 22 mm dlhá, s okamžitým uvoľňovaním, filmom obalená a s „CM” na jednej strane a „611” na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Vokanamet je indikovaný u dospelých vo veku 18 rokov a starších s diabetom mellitus typu 2 ako doplnok k diéte a k cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie:

- u pacientov, ktorým nimi tolerovaná maximálna dávka samotného metformínu neposkytuje dostatočnú kontrolu
- u pacientov, ktorým nimi tolerované maximálne dávky metformínu v kombinácii s inými antidiabetikami vrátane inzulínu, neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1 pre informácie o rôznych prídavných liečbach)
- u pacientov, ktorí sú už liečení kombináciou kanagliflozínu a metformínu vo forme samostatných tabliet.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

*Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

Dávka Vokanamet na zníženie hladiny glukózy sa má stanoviť individuálne s ohľadom na pacientov súčasný liečebný režim, účinnosť a znášanosť, užívanie odporúčanej dennej dávky 100 mg alebo 300 mg kanagliflozínu a neprekročením maximálnej odporúčanej dennej dávky metformínu perorálne.

#### U pacientov, ktorým maximálna tolerovaná dávka metformínu neposkytuje dostatočnú kontrolu

U pacientov, ktorým metformín neposkytuje dostatočnú kontrolu, sa odporúča úvodná dávka Vokanamet s obsahom 50 mg kanagliflozínu dvakrát denne s metformínom v dávke, ktorú pacient v súčasnosti užíva alebo v najbližšej terapeuticky vhodnej dávke. U pacientov, ktorí tolerujú dávku Vokanamet s obsahom 50 mg kanagliflozínu a ktorí potrebujú prísnejšiu kontrolu glykémie, sa môže dávka zvýšiť na Vokanamet s obsahom 150 mg kanagliflozínu dvakrát denne (pozri nižšie a časť 4.4).

#### U pacientov, ktorí prechádzajú z kombinácie samostatných tabliet kanagliflozínu a metformínu

U pacientov, ktorí prechádzajú z kombinácie samostatných tabliet kanagliflozínu a metformínu, sa má liečba Vokanametom začať s rovnakou celkovou dennou dávkou kanagliflozínu a metformínu, ktorú už užívajú alebo s najbližšou terapeuticky vhodnou dávkou metformínu.

Predtým, ako pacient prejde na liečbu Vokanametom, sa má zvážiť titrácia dávky kanagliflozínu (pridanou k optimálnej dávke metformínu).

U pacientov, ktorí tolerujú Vokanamet obsahujúci 50 mg kanagliflozínu a ktorí potrebujú prísnejšiu kontrolu glykémie, sa má zvážiť zvýšenie dávky na Vokanamet obsahujúci 150 mg kanagliflozínu.

Opatrnosť sa vyžaduje pri zvyšovaní dávky Vokanamet obsahujúcej 50 mg kanagliflozínu na 150 mg kanagliflozínu u pacientov vo veku  $\geq$  75 rokov, pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo u iných pacientov, pre ktorých úvodná kanagliflozínom indukovaná diuréza predstavuje riziko (pozri časť 4.4). U pacientov so zjavnou depléciou objemu sa pred začatím liečby Vokanametom odporúča úprava tohto stavu (pozri časť 4.4).

Keď sa Vokanamet používa ako prídavná liečba s inzulínom alebo inzulínovým sekretagom (napr. sulfonylurea), treba zvážiť nižšiu dávku inzulínu alebo inzulínového sekretagoga na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### Osobitné skupiny pacientov

*Staršie osoby (vo veku  $\geq$  65 rokov)*

Keďže sa metformín eliminuje čiastočne obličkami a u starších pacientov je vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, Vokanamet sa má používať opatrne so zvyšovaním veku. Ako súčasť prevencie laktátovej acidózy vyvolanej metformínom je potrebné najmä u starších pacientov

pravidelne kontrolovať funkciu obličiek. Treba zväžiť riziko deplécie objemu súvisiace s kanagliflozínom (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Porucha funkcie obličiek*

GFR (glomerulárna filtrácia, z angl. glomerular filtration) sa má vyhodnotiť pred začatím liečby liekmi obsahujúcimi metformín, a potom aspoň raz ročne. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších ľudí sa má funkcia obličiek vyhodnocovať častejšie, napr. každých 3-6 mesiacov.

Najlepšie je rozdeliť maximálnu dennú dávku metformínu do 2-3 denných dávok. Predtým, ako sa zvažuje začatie metformínu u pacientov s GFR < 60 ml/min, sa majú posúdiť rizikové faktory, ktoré môžu zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná adekvátne sila Vokanametu, majú sa použiť jednotlivé komponenty individuálne namiesto kombinácie fixnej dávky.

GFR ml/min	Metformín	Kanagliflozín
60 – 89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. V súvislosti s poklesom renálnej funkcie je možné zväžiť zníženie dávky.	Maximálna celková denná dávka je 300 mg.
45 – 59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je najviac polovica maximálnej dávky.	Kanagliflozín sa nemá použiť. Pacienti, ktorí tolerujú kanagliflozín, ho môžu ďalej užívať v maximálnej celkovej dennej dávke 100 mg.
30 – 44	Maximálna denná dávka je 1000 mg. Úvodná dávka je najviac polovica maximálnej dávky.	Kanagliflozín sa nemá použiť.
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	Kanagliflozín sa neskúmal pri ťažkej poruche funkcie obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene*

Vokanamet sa neodporúča u pacientov s poruchou funkcie pečene kvôli liečivu metformín (pozri časti 4.3 a 5.2). S použitím Vokanametu u pacientov s poruchou funkcie pečenie nie sú žiadne klinické skúsenosti.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Vokanametu u detí vo veku mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie

Vokanamet sa má užívať perorálne dvakrát denne s jedlom na zníženie gastrointestinálnych nežiaducich účinkov súvisiacich s metformínom. Tablety sa majú prehltnúť celé.

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť len čo si pacient spomenie, ak sa nepriblížil čas nasledujúcej dávky. V tomto prípade má pacient preskočiť vynechanú dávku a užiť liek v nasledujúcom pravidelnom čase.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Ktorýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- Diabetická prekóma;

- Ťažké zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min) (pozri časti 4.2 a 4.4);
- Akútny stav s potenciálom zmeniť funkciu obličiek, napríklad: dehydratácia, závažná infekcia, šok (pozri časť 4.4);
- Akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, napríklad: srdcové alebo respiračné zlyhanie, nedávny infarkt myokardu, šok;
- Porucha funkcie pečene, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Všeobecné

Vokanamet sa nesledoval u pacientov s diabetom typu 1, a preto sa použitie u týchto pacientov neodporúča.

##### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení renálnych funkcií alebo kardiorespiračnom ochorení alebo sepe. Akumulácia metformínu sa vyskytuje pri akútnom zhoršení renálnych funkcií a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (ťažká hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín), sa má užívanie Vokanamet u dočasne ukončiť a odporúča sa vyhľadať lekára.

Lieky, ktoré akútne poškodzujú renálnu funkciu (ako antihypertenzíva, diuretiká a NSAID) sa majú u pacientov liečených Vokanametom zavádzať opatrne. Ďalšie rizikové faktory pre laktátovú acidózu sú nadmerný príjem alkoholu, hepatická insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes, ketóza, predĺžené hladovanie a akýkoľvek stav súvisiaci s hypoxiou, ako aj súčasné užívanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia majú byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, abdominálnou bolesťou, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorej nasleduje kóma. V prípade podozrivých príznakov má pacient prestať užívať Vokanamet a ihneď vyhľadať lekársku pomoc. Diagnostickými laboratórnymi ukazovateľmi sú znížené pH krvi (< 7,35), zvýšené hladiny laktátu v plazme (> 5 mmol/l) a zväčšené aniónové okno a pomer laktát/pyruvát.

Riziko laktátovej acidózy sa musí zväžiť v prípade nešpecifických prejavov, ako svalové kŕče s poruchami trávenia ako bolesť brucha a závažná asténiá.

##### Funkcia obličiek

GFR sa má vyhodnotiť pred začatím liečby a pravidelne potom (pozri časť 4.2).

Zníženie funkcie obličiek je u starších pacientov časté a asymptomatické. Zvláštnu pozornosť treba venovať situáciám, kedy môže dôjsť k poruche funkcie obličiek; napríklad na začiatku liečby antihypertenzívami alebo diuretikami a na začiatku liečby nesteroidnými antiflogistikami (NSAID).

Účinnosť kanagliflozínu závisí na funkcii obličiek, a účinnosť je znížená u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek a pravdepodobne sa nedostaví u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U pacientov s GFR < 60 ml/min bola hlásená vyššia incidencia nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia), obzvlášť s 300 mg dávkou. Navyše u týchto pacientov bolo hlásených viac prípadov zvýšenej hladiny draslíka a väčšie zvýšenia kreatinínu v sére a dusíka močoviny v krvi (BUN, z angl. blood urea nitrogen) (pozri časť 4.8).

Dávka kanagliflozínu sa má preto obmedziť na 100 mg denne u pacientov s GFR < 60 ml/min a kanagliflozín sa nemá používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie

obličiek (GFR opakovane < 45 ml/min, pozri časť 4.2). Kanagliflozín sa neskúmal pri ťažkej poruche funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) alebo konečnom štádiu ochorenia obličiek.

#### Podávanie jódových kontrastných látok

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť ku kontrastnou látkou indukovanej nefropatii, vedúcej k akumulácii metformínu a zvýšenému riziku laktátovej acidózy. Liečba Vokanametom sa má prerušiť pred alebo v čase zobrazovacích procedúr a má sa obnoviť po najmenej 48 hodinách, za predpokladu, že bola opätovne vyšetrená funkcia obličiek a zistilo sa, že je stabilná (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### Operácia

Vokanamet obsahuje metformín, preto treba Vokanamet prerušiť v čase operácie pod celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečbu možno obnoviť najskôr 48 hodín po operácii alebo po opätovnom začatí perorálnej výživy a za predpokladu, že bola opätovne vyšetrená funkcia obličiek a zistilo sa, že je stabilná.

#### Užívanie u pacientov s rizikom nežiaducich reakcií súvisiacich s objemovou depléciou

Vzhľadom k mechanizmu účinku indukuje kanagliflozín osmotickú diurézu zvýšením exkrécie glukózy močom (UGE, z angl. urinary glucose excretion), čo môže znížiť intravaskulárny objem a znížiť tlak krvi (pozri časť 5.1). V kontrolovanej klinickej štúdií s kanagliflozínom sa vyšší výskyt nežiaducich reakcií spojených s objemovou depléciou (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia alebo hypotenzia) pozoroval častejšie s 300 mg dávkou a častejšie v prvých troch mesiacoch liečby (pozri časť 4.8).

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, u ktorých by pokles tlaku krvi vyvolaný kanagliflozínom mohol predstavovať riziko, napr. u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením, pacientov liečených antihypertenzívami s hypotenziou v anamnéze, pacientov na diuretikách alebo u starších pacientov (vo veku  $\geq$  65 rokov) (pozri časti 4.2 a 4.8).

Počas prvých 6 týždňov po začatí liečby kanagliflozínom boli vo všeobecnosti pozorované nízke priemerné zníženia GFR z dôvodu objemovej deplécie. U pacientov citlivých na väčšie zníženie intravaskulárneho objemu ako je opísané vyššie, boli niekedy pozorované vyššie zníženia GFR (> 30 %), ktoré sa následne zlepšili a zriedka si vyžadovali prerušenie liečby kanagliflozínom (pozri časť 4.8).

Pacientov treba poučiť, aby hlásili príznaky deplécie objemu. Kanagliflozín sa neodporúča používať u pacientov užívajúcich kľúčkové diuretiká (pozri časť 4.5) alebo s depléciou objemu, napr. kvôli akútnemu ochoreniu (ako napríklad gastrointestinálne ochorenie).

U pacientov užívajúcich Vokanamet sa v prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplícii objemu (napr. gastrointestinálne ochorenie), odporúča starostlivé sledovanie stavu objemu (napr. fyzické vyšetrenie, meranie tlaku krvi, laboratórne vyšetrenia vrátane testu funkcie obličiek) a sérových elektrolytov. Dočasné prerušenie liečby Vokanametom sa môže zväziť u pacientov, u ktorých vznikne objemová deplécia počas liečby Vokanametom, kým sa tento stav neupraví. Ak sa liečba preruší, treba zväziť častejšie sledovanie glukózy.

#### Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane kanagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich a smrteľných prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický, s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, nižšími ako 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach kanagliflozínu.

Riziko výskytu diabetickej ketoacidózy sa musí zväziť v prípade nešpecifických symptómov ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba Vokanametom okamžite prerušiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. V oboch prípadoch je možné liečbu Vokanametom obnoviť po stabilizovaní stavu pacienta.

Pred začatím liečby Vokanametom sa majú zvážiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať ku ketoacidóze.

Pacienti, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, zahŕňajú pacientov s nízkou funkčnou rezervou beta buniek (napr. pacienti s diabetom typu 2 s nízkym C-peptidom alebo s latentným autoimunitným diabetom u dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacienti s ochoreniami, ktoré vedú k obmedzenému príjmu potravy alebo k závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa majú používať inhibítory SGLT2 opatrne.

Obnovenie liečby inhibítormi SGLT2 u pacientov s anamnézou DKA počas liečby inhibítormi SGLT2 sa neodporúča, s výnimkou prípadov, keď bol identifikovaný a vyriešený iný jednoznačný spúšťač faktor.

Bezpečnosť a účinnosť kanagliflozínu u pacientov s diabetom typu 1 sa nestanovili a Vokanamet sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom typu 1. Obmedzené údaje z klinických skúšaní naznačujú, že DKA sa vyskytuje často u pacientov s diabetom typu 1 liečených inhibítormi SGLT2.

#### Zvýšený hematokrit

Pri liečbe kanagliflozínom sa pozorovalo zvýšenie hematokritu (pozri časť 4.8); z toho dôvodu sa vyžaduje zvýšená opatrnosť u pacientov, ktorí už majú hematokrit zvýšený.

#### Staršie osoby (vo veku $\geq 65$ rokov)

U starších pacientov môže byť zvýšené riziko objemovej deplécie, môžu byť častejšie liečení diuretikami a mať poruchu funkcie obličiek. U pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov bola hlásená vyššia incidencia nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia). U týchto pacientov boli navyše hlásené vyššie zníženia GFR (pozri časti 4.2 a 4.8).

#### Genitálne mykotické infekcie

V súlade s mechanizmom inhibície kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2) so zvýšenou exkréciou glukózy močom boli v klinických štúdiách hlásené u žien vulvovaginálne kandidózy a balanitída alebo balanopostitída u mužov (pozri časť 4.8). Vyššia pravdepodobnosť vzniku infekcie bola u pacientov a pacientok s genitálnymi mykotickými infekciami v anamnéze. Balanitída alebo balanopostitída sa vyskytli najmä u neobrezaných pacientov. Zriedkavo bola hlásená fimóza a niekedy bola vykonaná obriezka. Väčšina genitálnych mykotických infekcií bola liečená topickými antimykotikami, buď predpísanými lekárom alebo v rámci samoliečby počas prebiehajúcej liečby Vokanametom.

#### Amputácie dolných končatín

V prebiehajúcich, dlhodobých klinických štúdiách s kanagliflozínom u pacientov s diabetes mellitus 2. typu s kardiovaskulárnym ochorením (CVD, z angl. cardiovascular disease) alebo s vysokým rizikom CVD, sa pozoroval nárast prípadov amputácie dolných končatín (primárne prsta na nohe) u pacientov liečených kanagliflozínom.

Keďže nebol stanovený základný mechanizmus, na rozdiel od všeobecných rizikových faktorov, rizikové faktory pre amputáciu nie sú známe. Avšak, v rámci preventívnych opatrení, by sa mala venovať pozornosť starostlivému monitorovaniu pacientov s vyšším rizikom prípadov amputácií a poradenstvu pre pacientov o dôležitosti bežnej preventívnej starostlivosti o nohu a o udržiavaní

adekvátnej hydratácie. Môže sa tiež zväžiť ukončenie liečby Vokanametom u pacientov, u ktorých sa rozvinú prípady, ktoré predchádzajú amputácii, ako napríklad kožný vred dolnej končatiny, infekcia, osteomyelitída alebo gangréna.

#### Zlyhanie srdca

Skúsenosti s III. triedou NYHA (z angl. New York Heart Association) sú obmedzené a v klinických štúdiách s kanagliflozínom nie sú žiadne skúsenosti so IV. triedou NYHA.

#### Laboratórne hodnotenie moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku bude u pacientov užívajúcich kanagliflozín test na prítomnosť glukózy v moči pozitívny.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa farmakokinetické interakčné štúdie s Vokanametom; takého štúdie sa však uskutočnili s jednotlivými liečivami (kanagliflozín a metformín). Súbežné podávanie kanagliflozínu (300 mg jedenkrát denne) a metformínu (2000 mg jedenkrát denne) nemalo žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku kanagliflozínu alebo metformínu.

#### **KANAGLIFLOZÍN**

##### Farmakodynamické interakcie

###### Diuretiká

Kanagliflozín môže zvýšiť účinok diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Užívanie kanagliflozínu sa neodporúča u pacientov užívajúcich kľúčové diuretiká.

###### Inzulín and inzulínové sekretagóga

Inzulín a inzulínové sekretagóga, napr. sulfonyleurea, môžu spôsobiť hypoglykémiu. Z toho dôvodu môže byť na zníženie rizika hypoglykémie potrebná nižšia dávka inzulínu alebo inzulínového sekretagóga, ak sa užíva v kombinácii s Vokanametom (pozri časti 4.2 a 4.8).

##### Farmakokinetické interakcie

###### Účinky iných liekov na kanagliflozín

Metabolizmus kanagliflozínu prebieha primárne glukuronidovou konjugáciou sprostredkovanou UDP glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9) a 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozín je transportovaný P-glykoproteínom (P-gp) a proteínom zodpovedným za rezistenciu pri rakovine prsníka (BCRP, z angl. Breast Cancer Resistance Protein).

Induktory enzýmov (ako ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*], rifampicín, barbituráty, fenytoín, karbamazepín, ritonavir, efavirenz) môžu spôsobiť pokles expozície kanagliflozínu. Po súbežnom podaní kanagliflozínu s rifampicínom (induktorom niekoľkých aktívnych transportérov a liek matabolizujúcich enzýmov), bol pozorovaný 51 % pokles v systémovej expozícii kanagliflozínu (plocha pod časovou krivkou koncentrácie, AUC) a 28 % pokles maximálnych koncentrácií ( $C_{max}$ ). Toto zníženie expozície kanagliflozínu môže znížiť účinnosť.

Ak sa musí kombinovaný induktor týchto UGT enzýmov a transportných bielkovín podávať spolu s kanagliflozínom, je vhodné na zhodnotenie odpovede na kanagliflozín sledovať kontrolu glykémie. V prípade, že sa induktor týchto UGT enzýmov musí podávať spolu s kanagliflozínom, možno zväžiť zvýšenie dávky Vokanametú obsahujúcu 150 mg dvakrát denne, ak pacienti v súčasnosti tolerujú dávku 50 mg kanagliflozínu dvakrát denne a vyžadujú si dodatočnú kontrolu glykémie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Cholestyramín môže potenciálne znižovať expozíciu kanagliflozínu. Dávka kanagliflozínu sa má užiť minimálne 1 hodinu pred alebo 4-6 hodín po podaní sekvestrantu žľových kyselín pre minimalizovanie novej interferencie s ich absorpciou.



Interakčné štúdie naznačujú, že farmakokinetika kanagliflozínu sa nemení s metformínom, hydrochlorotiazidom, perorálnou antikoncepciou (etinylestradiol a levonorgestrel), cyklosporínom a/alebo probenecidom.

#### Účinky kanagliflozínu na iné lieky

##### *Digoxín*

Kombinácia 300 mg kanagliflozínu jedenkrát denne počas 7 dní s jednorazovou 0,5 mg dávkou digoxínu, po ktorej nasledovala dávka 0,25 mg denne počas 6 dní, mala za následok 20 % zvýšenie AUC a 36 % zvýšenie  $C_{max}$  digoxínu, pravdepodobne kvôli inhibícii P-gp. Pozorovalo sa, že kanagliflozín inhiboval P-gp *in vitro*. Pacientov užívajúcich digoxín alebo iné srdcové glykozidy (napr. digitoxín) treba príslušne sledovať.

##### *Dabigatran*

Účinok súbežného podávania kanagliflozínu (slabý P-gp inhibítor) na dabigatran etexilát (substrát P-gp) sa neskúmal. Vzhľadom na to, že v prítomnosti kanagliflozínu môžu byť koncentrácie dabigatranu zvýšené, je potrebné sledovanie (pozorovanie prejavov krvácania alebo anémie), keď sa dabigatran podáva spolu s kanagliflozínom.

##### *Simvastatín*

Kombinácia 300 mg kanagliflozínu jedenkrát denne počas 6 dní s jednorazovou 40 mg dávkou simvastatínu (substrát CYP3A4) mala za následok 12 % zvýšenie AUC a 9 % zvýšenie  $C_{max}$  simvastatínu a 18 % zvýšenie AUC a 26 % zvýšenie  $C_{max}$  kyseliny simvastatínovej. Zvýšenie expozícií simvastatínu a kyseliny simvastatínovej sa nepovažuje za klinicky relevantné.

Nemožno vylúčiť inhibíciu BCRP kanagliflozínom na črevnej úrovni, a preto sa môže zvýšená expozícia vyskytnúť pri liekoch transportovaných BCRP, napr. niektorých statínoch ako rosuvastatín a niektorých liekoch proti rakovine.

V interakčných štúdiách nemal kanagliflozín v rovnovážnom stave žiadny relevantný účinok na farmakokinetiku metformínu, perorálnej antikoncepcie (etinylestradiol a levonorgestrel), glíbenklamidu, paracetamolu, hydrochlorotiazidu alebo warfarínu.

#### Interferencia liekových/laboratórnych vyšetrení

##### Testovanie 1,5-AG

Zvýšenie vylučovania glukózy močom pri kanagliflozíne môže nepravdivo znížiť hladiny 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) a spôsobiť, že merania 1,5-AG budú pri posudzovaní kontroly glykémie nespoľahlivé. Z toho dôvodu sa u pacientov na Vokanamete nemá pri hodnotení kontroly glykémie používať testovanie 1,5-AG. Pre podrobné informácie sa odporúča kontaktovať konkrétneho výrobcu testu 1,5-AG.

#### **METFORMÍN**

##### Súčasné užívanie, ktoré sa neodporúča

##### Alkohol

Vzhľadom na to, že Vokanamet obsahuje liečivo metformín, intoxikácia alkoholom sa spája so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy (najmä v prípade hladovky, podvýživy alebo poškodenia pečene) (pozri časť 4.4). Treba sa vyvarovať konzumácii alkoholu a liekov obsahujúcich alkohol.

##### Jódové kontrastné látky

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok pri röntgenologických vyšetreniach môže vyvolať zlyhanie obličiek vedúce k akumulácii metformínu a riziku laktátovej acidózy. Preto sa musí liečba Vokanametom prerušiť pred alebo v čase zobrazovacích procedúr a má sa obnoviť po najmenej 48 hodinách, za predpokladu, že bola opätovne vyšetrená funkcia obličiek a zistilo sa, že je stabilná (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Katiónové lieky

Katiónové lieky, ktoré sú eliminované renálnou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín) si môžu konkurovať s metformínom pri spoločných renálnych tubulárných transportných systémoch. Štúdia vykonaná u siedmych normálnych zdravých dobrovoľníkov preukázala, že cimetidín podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne, zvyšoval AUC metformínu o 50 % a  $C_{max}$  o 81 %. Preto treba zvážiť starostlivé sledovanie hodnôt glykémie, úpravu dávky v rámci odporúčaného dávkovania a zmenu liečby diabetu, ak sa súbežne užívajú katiónové lieky eliminované renálnou tubulárnou sekréciou (pozri časti 4.4 a 5.1).

### Kombinácie, ktoré vyžadujú opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaducim spôsobom ovplyvniť funkciu obličiek, čo môže viesť k zvýšeniu rizika laktátovej acidózy, napr. NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibítorov, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, najmä kľúčkových diuretík. Keď sa začína s užívaním alebo sa užívajú takéto lieky v kombinácii s Vokanametom, je potrebné starostlivé monitorovanie funkcie obličiek.

Glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne), beta-2-agonisty a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú aktivitu. Pacienta treba informovať a treba častejšie sledovať hladinu glukózy v krvi, obzvlášť na začiatku liečby týmito liekmi. V prípade potreby sa má upraviť dávka lieku znižujúceho glukózu počas liečby iným liekom a po jej ukončení.

Vzhľadom na potenciál znižovať renálne funkcie môžu diuretiká (predovšetkým kľúčkové diuretiká) zvyšovať riziko laktátovej acidózy súvisiacej s metformínom.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

K dispozícii nie sú údaje o používaní samotného kanagliflozínu alebo Vokanametu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s kanagliflozínom preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Obmedzené množstvo údajov o použití metformínu u gravidných žien nepoukazuje na zvýšené riziko vrodenej malformácií. Štúdie na zvieratách s metformínom nepreukázali škodlivé účinky na graviditu, embryonálny alebo fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Vokanamet sa nemá užívať počas gravidity. Keď sa zaznamená gravidita, liečba Vokanametom sa má ukončiť.

### Laktácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s kombináciou liečiv obsiahnutých vo Vokanamete u dojčiacich zvierat. Nie je známe, či sa kanagliflozín a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie kanagliflozínu/metabolitov do mlieka, ako aj farmakologicky sprostredkované účinky u dojčených potomkov a mladých potkanov vystavených kanagliflozínu (pozri časť 5.3). Metformín sa vylučuje do ľudského mlieka v malých množstvách. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Vokanamet sa nemá užívať počas dojčenia.

### Fertilita

Účinok Vokanametu na fertilitu u ľudí nebol skúmaný. V štúdiách na zvieratách neboli pozorované účinky kanagliflozínu alebo metformínu na fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Vokanamet nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov však treba upozorniť na riziko hypoglykémie, keď sa Vokanamet užíva ako prídavná liečba s inzulínom alebo inzulínovými sekretagogami a na zvýšené riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu, ako je posturálny závrat (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### KANAGLIFLOZÍN

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť kanagliflozínu bola hodnotená u 10 285 pacientov s diabetom typu 2, vrátane 5 151 pacientov liečených kanagliflozínom v kombinácii s metformínom. Navyše sa uskutočnila 18-týždňová dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia fázy 2 s dávkovaním dvakrát denne (kanagliflozín 50 mg alebo 150 mg ako prídavná liečba s metformínom 500 mg) u 279 pacientov, z ktorých 186 pacientov bolo liečených kanagliflozínom ako prídavnou liečbou s metformínom.

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti bolo vykonané pomocou zlúčenej analýzy (n = 2 313) štyroch 26-týždňových placebo kontrolovaných klinických štúdií (monoterapia a prídavná terapia s metformínom, metformínom a sulfonylureou, a metformínom a pioglitazónom). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby boli hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou, vulvovaginálna kandidóza, infekcia močového traktu a polyúria alebo polakizúria (t.j. časté močenie). Nežiaduce účinky vedúce k ukončeniu liečby u  $\geq 0,5\%$  všetkých pacientov liečených kanagliflozínom v týchto štúdiách boli vulvovaginálna kandidóza (0,7 % pacientok) a balanitída alebo balanopostitída (0,5 % pacientov). Uskutočnili sa ďalšie analýzy bezpečnosti (vrátane dlhodobých údajov) z údajov z celého programu s kanagliflozínom (placebom a aktívne kontrolované štúdie) na zhodnotenie hlásených nežiaducich reakcií pre identifikáciu nežiaducich reakcií (pozri tabuľku 1) (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie v tabuľke 1 sú založené na zlúčenej analýze štyroch 26-týždňových placebo kontrolovaných štúdií (n = 2 313) opísaných vyššie. V tejto tabuľke sa uvádzajú tiež nežiaduce reakcie hlásené z celosvetového postmarketingového používania kanagliflozínu. Nižšie uvedené nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebo kontrolovaných štúdií<sup>a</sup> a postmarketingových skúseností**

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
zriedkavé	anafylaktická reakcia
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
veľmi časté	hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou
menej časté	dehydratácia*
zriedkavé	diabetická ketoacidóza**
<b>Poruchy nervového systému</b>	
menej časté	posturálny závrat*, synkopa*
<b>Poruchy ciev</b>	
menej časté	hypotenzia*, ortostatická hypotenzia*
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
časté	zápcha, smäd <sup>b</sup> , nauzea
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
menej časté	vyrážka <sup>c</sup> , urtikária
zriedkavé	angioedém <sup>d</sup>

<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
menej časté	zlomenina kostí <sup>e</sup>
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
časté	polyúria alebo polakizúria <sup>f</sup> , infekcia močových ciest (počas postmarketingového používania bola hlásená pyelonefritída a urosepsa)
menej časté	zlyhanie obličiek (najmä v spojitosti s depléciou objemu)
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
veľmi časté	vulvovaginálna kandidóza <sup>**g</sup>
časté	balanitída alebo balanopostitída <sup>**h</sup>
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
časté	dyslipidémia <sup>i</sup> , zvýšený hematokrit <sup>**j</sup>
menej časté	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi <sup>**k</sup> , zvýšenie hladiny urey v krvi <sup>**l</sup> , zvýšenie hladiny draslíka v krvi <sup>**m</sup> , zvýšenie hladiny fosfátov v krvi <sup>n</sup>
<b>Chirurgické a liečebné postupy</b>	
menej časté	Amputácie dolných končatín (najmä prsta na nohe) hlavne u pacientov s vysokým rizikom ochorenia srdca

\* Súvisiace s depléciou objemu; pozri časť 4.4.

\*\* Pozri časť 4.4.

<sup>a</sup> Profil údajov o bezpečnosti z jednotlivých pivotných štúdií (vrátane štúdií u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek; starších pacientov [vo veku ≥ 55 rokov až ≤ 80 rokov], pacientov so zvýšeným cerebrovaskulárnym rizikom) boli vo všeobecnosti konzistentné s nežiaducimi reakciami identifikovanými v tejto tabuľke.

<sup>b</sup> Smäd zahŕňa pojmy smäd, sucho v ústach a polydipsia.

<sup>c</sup> Vyrážka zahŕňa pojem erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pruritickej vyrážka, pustulárna vyrážka a vezikulárna vyrážka.

<sup>d</sup> Na základe postmarketingových skúseností s kanagliflozínom.

<sup>e</sup> Zlomenina kostí bola hlásená u 0,7 % pacientov s kanagliflozínom 100 mg a u 0,6 % pacientov s kanagliflozínom 300 mg, v porovnaní s 0,3 % pre placebo. Pre ďalšie informácie pozri nižšie časť o zlomeninách kostí.

<sup>f</sup> Polyúria alebo polakizúria zahŕňa pojmy polyúria, polakizúria, nutkanie na močenie, noktúria a zvýšený objem moču.

<sup>g</sup> Vulvovaginálna kandidóza zahŕňa pojmy vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginálna mykotická infekcia, vulvovaginitída, vaginálna infekcia, vulvitída a genitálna mykotická infekcia.

<sup>h</sup> Balanitída alebo balanopostitída zahŕňa pojmy balanitída, balanopostitída, kandidózna balanitída a genitálna mykotická infekcia.

<sup>i</sup> Priemerné percentuálne zvýšenia oproti východiskovej hodnote boli pre kanagliflozín 100 mg a 300 mg v porovnaní s placebom nasledovné: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % *verzus* 0,9 %; HDL-cholesterol 9,4 % a 10,3 % *verzus* 4,0 %; LDL-cholesterol 5,7 % a 9,3 % *verzus* 1,3 %; non-HDL-cholesterol 2,2 % a 4,4 % *verzus* 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % *verzus* 7,6 %.

<sup>j</sup> Priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote hematokritu boli 2,4 % a 2,5 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,0 % pre placebo.

<sup>k</sup> Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote kreatinínu boli 2,8 % a 4,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 1,5 % pre placebo.

<sup>l</sup> Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote urey v krvi boli 17,1 % a 18,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 2,7 % pre placebo.

<sup>m</sup> Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote draslíka v krvi boli 0,5 % a 1,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,6 % pre placebo.

<sup>n</sup> Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote fosfátov v sére boli 3,6 % a 5,1 % pre kanagliflozín 100 mg a 300 mg, v porovnaní s 1,5 % pre placebo.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### Nežiaduce reakcie súvisiace s depléciou objemu

V zlučenej analýze štyroch 26-týždňových placebom kontrolovaných štúdií bola incidencia všetkých nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia,

hypotenzia, dehydratácia a synkopa) 1,2 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne, 1,3 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne a 1,1 % pre placebo. V dvoch aktívne kontrolovaných štúdiách bola incidencia pri liečbe kanagliflozínom podobná ako pri komparátoroch.

V cielenej kardiovaskulárnej štúdii, kde boli vo všeobecnosti starší pacienti s vyššou mierou komplikácií súvisiacich s diabetom, bola incidencia nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu 2,8 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne, 4,6 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne a 1,9 % pre placebo.

Na posúdenie rizikových faktorov týchto nežiaducich reakcií bola vykonaná väčšia zlúčená analýza (N = 9 439) u pacientov z ôsmich kontrolovaných štúdií fázy 3, ktoré zahŕňali obe dávky kanagliflozínu. V tejto zlúčenej analýze pacienti na kľúčkových diuretikách, pacienti s východiskovou GFR 30 ml/min až < 60 ml/min a pacienti vo veku  $\geq$  75 rokov mali vo všeobecnosti vyššiu incidencia týchto nežiaducich reakcií. U pacientov na kľúčkových diuretikách bola incidencia 3,2 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,8 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní so 4,7 % v kontrolnej skupine. U pacientov s východiskovou GFR 30 ml/min až < 60 ml/min alebo CrCl 30 až < 60 ml/min bola incidencia 4,8 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,1 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej skupine. U pacientov vo veku  $\geq$  75 rokov bola incidencia 4,9 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,7 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej skupine (pozri časti 4.2 a 4.4).

V cielenej kardiovaskulárnej štúdii a väčšej zlúčenej analýze nebol pri kanagliflozíne zvýšený počet prerušenia liečby kvôli nežiaducim reakciám spojených s depléciou objemu ani počet nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu.

#### Hypoglykémia v prídavnej liečbe s inzulínom alebo inzulínovými sekretagógmi

V liečebných skupinách vrátane placebo bola frekvencia hypoglykémie pri použití v monoterapii alebo ako prídavná liečba k metformínu nízka (približne 4 %). Keď sa kanagliflozín pridal k liečbe inzulínom, hypoglykémia sa pozorovala u 49,3 %, 48,2 % a 36,8 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne, kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne alebo placebo v tomto poradí a závažná hypoglykémia sa vyskytla u 1,8 %, 2,7 % a 2,5 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne, kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne alebo placebo v tomto poradí. Keď sa kanagliflozín pridal k liečbe sulfonylureou, hypoglykémia bola pozorovaná u 4,1 %, 12,5 % a 5,8 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne, kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne alebo placebo v tomto poradí (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### Genitálne mykotické infekcie

Vulvovaginálna kandidóza (vrátane vulvovaginitídy a vulvovaginálnej mykotickej infekcie) bola hlásená u 10,4 % a 11,4 % pacientok liečených kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne alebo kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne v tomto poradí, v porovnaní s 3,2 % pacientok, ktoré dostávali placebo. Väčšina hlásení vulvovaginálnej kandidózy sa vyskytla počas prvých štyroch mesiacov liečby kanagliflozínom. Spomedzi pacientok užívajúcich kanagliflozín, sa u 2,3 % vyskytla viac ako jedna infekcia. Liečbu kanagliflozínom ukončilo z dôvodu vulvovaginálnej kandidózy celkovo 0,7 % všetkých pacientok (pozri časť 4.4).

Kandidová balanitída alebo balanopostitída bola hlásená u 4,2 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne a u 3,7 % pacientov liečených kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne, v porovnaní s 0,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Spomedzi pacientov užívajúcich kanagliflozín, malo 0,9 % viac ako jednu infekciu. Liečbu kanagliflozínom ukončilo z dôvodu kandidovej balanitídy alebo balanopostitídy celkovo 0,5 % pacientov. Zriedkavo bola hlásená fimóza a niekedy bola vykonaná obriezka (pozri časť 4.4).

#### Infekcie močových ciest

Infekcie močových ciest boli častejšie hlásené s kanagliflozínom 100 mg a 300 mg jedenkrát denne (5,9 % a 4,3 %) v porovnaní s 4,0 % s placebo. Väčšina infekcií bola ľahká až stredne ťažká bez akéhokoľvek zvýšenia výskytu závažných nežiaducich reakcií. Pacienti odpovedali na štandardnú liečbu a pokračovali v liečbe kanagliflozínom.

### Zlomenina kosti

V kardiovaskulárnej štúdií so 4 327 pacientmi so známym alebo vysokým rizikom kardiovaskulárnych ochorení bola miera incidencie zlomeniny kosti 1,6, 1,6 a 1,1 na 100 pacientorokov expozície kanagliflozínu 100 mg, kanagliflozínu 300 mg a placebo, v tomto poradí, pri nerovnováhe miery zlomenín vyskytujúcich sa spočiatku počas prvých 26 týždňov liečby. V iných štúdiách diabetu typu 2 s kanagliflozínom, ktoré zahŕňali všeobecnú populáciu s diabetom v rozsahu približne 5 800 pacientov, sa nepozoroval žiadny rozdiel v riziku zlomenín v porovnaní s kontrolami. Po 104 týždňoch liečby kanagliflozín neovplyvňoval nepriaznivo minerálnu denzitu kostí.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Staršie osoby (vo veku $\geq$ 65 rokov)*

V zlúčenej analýze ôsmich placebom kontrolovaných a aktívne kontrolovaných štúdií bol bezpečnostný profil kanagliflozínu u starších pacientov vo všeobecnosti podobný profilu u mladších pacientov. U pacientov vo veku  $\geq$  75 rokov bola vyššia incidencia nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia), 4,9 % s kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne, 8,7 % s kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne a 2,6 % v kontrolnej skupine. Zníženie GFR (-3,6 % a -5,2 %) bolo hlásené s kanagliflozínom 100 mg a 300 mg, v porovnaní s kontrolnou skupinou (-3,0 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Metformín

Tabuľka 2 zobrazuje nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie, hlásené u pacientov, ktorí dostávali metformín v monoterapii a ktoré neboli pozorované u pacientov dostávajúcich kanagliflozín. Kategórie frekvencií sú založené na informáciách dostupných zo Súhrnu charakteristických vlastností lieku s obsahom metformínu.

**Tabuľka 2: Frekvencia nežiaducich reakcií súvisiacich s metformínom identifikovaných v klinickej štúdií a z postmarketingových údajov**

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<b><i>Poruchy metabolizmu a výživy</i></b>	
veľmi zriedkavé	laktátová acidóza, deficit vitamínu B <sub>12</sub> <sup>a</sup>
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>	
časté	porucha chuti
<b><i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i></b>	
veľmi časté	gastro-intestinálne príznaky <sup>b</sup>
<b><i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i></b>	
veľmi zriedkavé	erytém, pruritis, urtikaria
<b><i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i></b>	
veľmi zriedkavé	neštandardné výsledky pečeňových testov, hepatitída

<sup>a</sup> Dlhodobá liečba metformínom súvisela s poklesom absorpcie vitamínu B<sub>12</sub>, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému deficitu vitamínu B<sub>12</sub> (napr., megaloblastická anémia).

<sup>b</sup> Gastrointestinálne príznaky ako žalúdočná nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla sa najčastejšie vyskytujú pri začatí liečby a spontánne vymiznú vo väčšine prípadov.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom [národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Kanagliflozín

Jednorazové dávky kanagliflozínu až do výšky 1600 mg podávané zdravým dobrovoľníkom a kanagliflozín 300 mg podávaný dvakrát denne počas 12 týždňov pacientom s diabetom typu 2 boli zvyčajne dobre znášané.

### Metformín

Hypoglykémia sa nepozorovala pri dávkach metformíniumchloridu až do výšky 85 g; za týchto okolností sa však vyskytla laktátová acidóza. Vysoké predávkovanie metformínom alebo sprievodné riziká môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je mimoriadny zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici. Najúčinnjším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

### Liečba

V prípade predávkovania Vokanametom je vhodné aplikovať zvyčajné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný liek z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie a nasadiť klinické opatrenia podľa pacientovho zdravotného stavu. Najúčinnším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza. Kanagliflozín bol v nepatrnom množstve odstránený počas 4 hodinovej hemodialýzy. Nepredpokladá sa, že by bol kanagliflozín dialyzovateľný pomocou peritoneálnej dialýzy.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: lieky užívané pri diabete, kombinácie perorálnych antidiabetík. ATC kód: A10BD16.

### Mechanizmus účinku

Vokanamet kombinuje dve antidiabetiká s rôznymi a komplementárnymi mechanizmami účinku, aby sa zlepšila kontrola glykémie u pacientov s diabetom typu 2: kanagliflozín, inhibítor transportéra SGLT2 a metformíniumchlorid, zo skupiny biguanidov.

### KANAGLIFLOZÍN

Transportér SGLT2 vylučovaný v proximálnych renálnych tubuloch, je zodpovedný za väčšinu reabsorpcie filtrovanej glukózy zvnútra tubulov. U pacientov s diabetom sa ukázala zvýšená reabsorpcia renálnej glukózy, čo môže prispieť k pretrvávajúcim zvýšeným koncentráciám glukózy v krvi. Kanagliflozín je perorálne účinný inhibítor SGLT2. Inhibíciou SGLT2, kanagliflozín znižuje reabsorpciu filtrovanej glukózy a znižuje renálny prah pre glukózu ( $RT_G$ ) a tým u pacientov s diabetom typu 2 zvyšuje mechanizmom nezávislým na inzulíne vylučovanie glukózy močom (UGE) a znižuje zvýšené koncentrácie glukózy v plazme. Zvýšenie glykozúrie inhibíciou SGLT2 vedie tiež k osmotickej diuréze s diuretickým účinkom vedúcim k zníženiu systolického tlaku krvi; zvýšenie glykozúrie má za následok stratu kalórií a tým zníženie telesnej hmotnosti, čo sa preukázalo v štúdiách na pacientoch s diabetom typu 2.

Účinok kanagliflozínu na zvýšenie glykozúrie priamym znížením glukózy v plazme nie je závislý na inzulíne. V klinických štúdiách s kanagliflozínom sa pozorovalo zlepšenie hodnotenia homeostatického modelu pre funkciu beta-buniek (HOMA beta-cell) a zlepšenie sekrécie inzulínu beta-bunkami po záťaži zmiešanou potravou.

V štúdiách fázy 3 viedlo podávanie kanagliflozínu 300 mg jedenkrát denne pred jedlom k väčšiemu zníženiu postprandiálnej glukózy, aké bolo pozorované so 100 mg dávkou jedenkrát denne. Tento účinok 300 mg dávky kanagliflozínu môže byť čiastočne spôsobený lokálnou inhibíciou črevného SGLT1 (dôležitý transportér glukózy v čreve) súvisiacou s prechodne vysokými koncentráciami

kanagliflozínu vo vnútri čreva pred absorpciou lieku (kanagliflozín je nízko účinným inhibítorom transportéra SGLT1). Štúdie nepreukázali malabsorpciu glukózy spôsobenú kanagliflozínom.

## METFORMÍN

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, znižujúci tak bazálnu ako aj postprandiálnu glukózu v plazme. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nespôsobuje hypoglykémiu.

Metformín môže pôsobiť tromi mechanizmami:

- znížením produkcie glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy
- v svaloch zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením absorpcie a využitia periférnej glukózy
- a oddialením absorpcie glukózy v črevách.

Metformín stimuluje syntézu intracelulárneho glykogénu pôsobením na syntázu glykogénu. Metformín zvyšuje transportnú kapacitu membránových transportérov glukózy GLUT-1 a GLUT-4.

U ľudí má metformín, nezávisle na jeho účinku na glykémiu, priaznivý vplyv na metabolizmus lipidov. Preukázalo sa to pri terapeutických dávkach v kontrolovaných, strednodobých a dlhodobých klinických štúdiách: metformín znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL-C a triglyceridov.

### Farmakodynamické účinky kanagliflozínu

Po jednorazovej a opakovaných dávkach kanagliflozínu pacientom s diabetom typu 2 boli pozorované od dávky závislé zníženia renálneho prahu pre glukózu a zvýšenia glykozúrie. Od východiskovej hodnoty renálneho prahu pre glukózu približne 13 mmol/l, bola pri dávke 300 mg denne u pacientov s diabetom typu 2 pozorovaná v štúdiách fázy 1 maximálna supresia priemerného 24-hodinového renálneho prahu pre glukózu približne 4 až 5 mmol/l, čo naznačuje nízke riziko pre hypoglykémiu spôsobenú liečbou. V štúdiách fázy 1 na pacientoch s diabetom typu 2 liečených buď 100 mg alebo 300 mg kanagliflozínu jedenkrát denne v rozsahu 77 až 119 g/deň viedlo zníženie renálneho prahu pre glukózu k zvýšeniu glykozúrie; pozorovaná glykozúria znamená úbytok 308 až 476 kcal/deň. Zníženie renálneho prahu pre glukózu a zvýšenie glykozúrie bolo u pacientov s diabetom typu 2 nepretržité počas 26-týždňového obdobia podávania. Boli pozorované mierne zvýšenia (spravidla < 400 až 500 ml) denného objemu moču, ktoré sa zmenšili počas niekoľkých dní podávania. Vylučovanie kyseliny močovej bolo prechodne zvýšené kanagliflozínom (zvýšenie o 19 % v porovnaní s východiskovou hodnotou v 1. deň, potom zníženie na 6 % na 2. deň a na 1 % na 13. deň). Bolo to sprevádzané trvalým znížením koncentrácie kyseliny močovej v sére o približne 20 %.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Súbežné podávanie kanagliflozínu a metformínu sa sledovalo u pacientov s diabetom typu 2 nedostatočne kontrolovaných na metformíne podávanom buď samostatne alebo v kombinácii s inými antidiabetikami.

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie účinnosti s Vokanametom; u zdravých jedincov sa však preukázala bioekvivalencia Vokanaemtu s kanagliflozínom a metformínom podávanými ako individuálne tablety.

## KANAGLIFLOZÍN

V deviatich dvojito zaslepených kontrolovaných štúdiách účinnosti a bezpečnosti na vyhodnotenie účinku kanagliflozínu na kontrolu glykémie sa celkovo zúčastnilo 10 285 pacientov s diabetom typu 2, vrátane 5 151 pacientov liečených kanagliflozínom v kombinácii s metformínom. Rozdelenie podľa rasy bolo 72 % belochov, 16 % aziatov, 4 % černochoch a 8 % z iných skupín. 16 % bolo hispáncov. Približne 58 % pacientov boli muži. Priemerný vek pacientov bol 59,6 rokov (v rozsahu 21 až 96 rokov), pričom 3 082 pacientov bolo vo veku  $\geq$  65 rokov a 510 pacientov bolo vo veku  $\geq$  75 rokov. 58 % pacientov malo index telesnej hmotnosti (BMI)  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.



### Placebom kontrolované štúdie

Kanagliflozín bol skúšaný v dvojkombinácii s metformínom, v dvojkombinácii so sulfonylureou, v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou, v trojkombinácii s metformínom a pioglitazónom, ako prídavná liečba s inzulínom a ako monoterapia (tabuľka 3). Celkovo poskytol kanagliflozín klinicky a štatisticky významné ( $p < 0,001$ ) výsledky v porovnaní s placebom v kontrole glykémie, vrátane glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ), podielu pacientov, ktorí dosiahli  $HbA_{1c} < 7\%$ , zmeny hladiny glukózy v plazme nalačno (FPG) a 2-hodinovej postprandiálnej glukózy (PPG). Ďalej boli v porovnaní s placebom pozorované zníženia telesnej hmotnosti a systolického tlaku krvi.

**Tabuľka 3: Výsledky účinnosti z placebom kontrolovaných klinických štúdií<sup>a</sup>**

<b>Dvojkombinácia s metformínom (26 týždňov)</b>			
	<b>Kanagliflozín + metformín</b>		<b>Placebo + metformín (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	7,94	7,95	7,96
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,79	-0,94	-0,17
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (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>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Telesná hmotnosť</b>			
Východisková hodnota (priemer) v kg	88,7	85,4	86,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (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>Trojkombinácia s metformínom a sulfonylureou (26 týždňov)</b>			
	<b>Kanagliflozín + metformín a sulfonylurea</b>		<b>Placebo + metformín a sulfonylurea (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,13	8,13	8,12
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (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>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Telesná hmotnosť</b>			
Východisková hodnota (priemer) v kg	93,5	93,5	90,8
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (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>Prídavná liečba s inzulínom<sup>d</sup> (18 týždňov)</b>			
	<b>Kanagliflozín + inzulín</b>		<b>Placebo + inzulín (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,27	8,20
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (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>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Telesná hmotnosť</b>			
Východisková hodnota (priemer) v kg	96,9	96,7	97,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (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> Populácia s úmyslom liečby (Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdiu pred podaním záchranej glykemickej liečby.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  v porovnaní s placebom.

<sup>c</sup> Nevzťahuje sa.

<sup>d</sup> Kanagliflozín ako prídavná liečba k inzulínu (s inými antidiabetikami alebo bez nich).

Navyše, k štúdiám uvedeným vyššie boli výsledky glykemickej účinnosti pozorované v 18-týždňovej subštúdiu s dvojkombináciou so sulfonylureou a v 26-týždňovej štúdiu s trojkombináciou s metformínom a pioglitazónom všeobecne porovnateľné s výsledkami pozorovanými v iných štúdiách.

Účelová štúdia preukázala, že súbežné podávanie kanagliflozínu 50 mg a 150 mg dávkovaného dvakrát denne v dvojkombinácii s metformínom viedlo v porovnaní s placebom ku klinicky a štatisticky významným výsledkom v kontrole glykémie, vrátane HbA<sub>1c</sub>, podielu pacientov dosahujúcich HbA<sub>1c</sub> < 7 %, zmeny FPG oproti východiskovej hodnote a v znížení telesnej hmotnosti, ako sa uvádza v tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v placebom kontrolovanej klinickej štúdiu s kanagliflozínom dávkovaným dvakrát denne<sup>a</sup>**

	<b>Kanagliflozín</b>		<b>Placebo (N = 93)</b>
	<b>50 mg dvakrát denne (N = 93)</b>	<b>150 mg dvakrát denne (N = 93)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	7,63	7,53	7,66
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,45	-0,61	-0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (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>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5
<b>Telesná hmotnosť</b>			
Východisková hodnota (priemer) v kg	90,59	90,44	90,37
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,8	-3,2	-0,6
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (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> Populácia s úmyslom liečby (Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdiu.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  v porovnaní s placebom.

<sup>c</sup> Nevzťahuje sa.

<sup>d</sup>  $p = 0,013$  v porovnaní s placebom.

#### Aktívne kontrolované štúdie

Kanagliflozín bol porovnávaný s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom a porovnávaný so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou (tabuľka 5). Kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne v dvojkombinácii s metformínom spôsobil podobné zníženie HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovým hodnotám a 300 mg dávka spôsobila vyššie ( $p < 0,05$ ) zníženie HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s glimepiridom, čo znamená, že bola preukázaná non-inferiorita. Menší podiel pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne (5,6 %) a kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne (4,9 %) zaznamenal aspoň jednu epizódu/prípady hypoglykémie počas 52-týždňovej liečby v porovnaní so skupinou liečenou glimepiridom (34,2 %). V štúdiu porovnávajúcej kanagliflozín 300 mg jedenkrát

denne so sitagliptínom 100 mg v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou, kanagliflozín preukázal non-inferioritu ( $p < 0,05$ ) a vyššie ( $p < 0,05$ ) zníženie HbA<sub>1c</sub> v porovnaní so sitagliptínom. Incidencia epizód/prípadov hypoglykémie s kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne a sitagliptínom 100 mg bola 40,7 % a 43,2 % v tomto poradí. Boli tiež pozorované významné zlepšenia telesnej hmotnosti a zníženie systolického tlaku krvi v porovnaní s glimepiridom aj sitagliptínom.

**Tabuľka 5: Výsledky účinnosti z aktívne kontrolovaných klinických štúdií<sup>a</sup>**

<b>Porovnanie s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom (52 týždňov)</b>			
	<b>Kanagliflozín + metformín</b>		<b>Glimepirid (titrovaný) + metformín (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	7,78	7,79	7,83
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (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>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Telesná hmotnosť<sup>†</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer) v kg	86,8	86,6	86,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (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>Porovnanie so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou (52 týždňov)</b>			
	<b>Kanagliflozín 300 mg + metformín a sulfonylurea (N = 377)</b>		<b>Sitagliptín 100 mg + metformín a sulfonylurea (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,12		8,13
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,03		-0,66
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)		N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,6		35,3
<b>Telesná hmotnosť<sup>†</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer) v kg	87,6		89,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,5		0,3
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)		N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Populácia s úmyslom liečby (ITT = Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdií pred podaním záchranej glykemickej liečby.

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

<sup>c</sup> Nevzťahuje sa.

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

#### Osobitné skupiny pacientov

V dvoch štúdiách vykonaných na osobitných skupinách pacientov (starší pacienti a pacienti s vysokým rizikom kardiovaskulárneho ochorenia) bol kanagliflozín pridaný pacientom k súčasnej ustálenej antidiabetickej liečbe (diéta, monoterapia alebo kombinovaná liečba).

### Starší pacienti

Do dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej 26-týždňovej štúdie bolo zaradených celkovo 714 pacientov vo veku  $\geq 55$  až  $\leq 80$  rokov (227 pacientov vo veku 65 až  $< 75$  rokov a 46 pacientov vo veku 75 až  $\leq 80$  rokov) s nedostatočnou kontrolou glykémie pri súčasnej liečbe diabetu (antidiabetiká a/alebo diéta a cvičenie). Pri 100 mg a 300 mg dávke jedenkrát denne boli pozorované štatisticky významné ( $p < 0,001$ ) zmeny oproti východiskovej HbA<sub>1c</sub> o -0,57 % a -0,70 % v tomto poradí, v porovnaní s placebom (pozri časti 4.2 a 4.8).

### Pacienti s GFR 45 ml/min až $< 60$ ml/min

V zlúčenej analýze pacientov ( $N = 721$ ) s východiskovou GFR 45 ml/min až  $< 60$  ml/min, sa kanagliflozín postaral o klinicky významné zníženie v HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s placebom, s -0,47 % pre kanagliflozín 100 mg a -0,52 % pre kanagliflozín 300 mg. Pacienti s východiskovou GFR 45 ml/min až  $< 60$  ml/min liečení kanagliflozínom 100 mg a 300 mg vykazovali priemerné zlepšenia v percentuálnej zmene telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom -1,8 % a -2,0 %, v tomto poradí.

Väčšina pacientov s východiskovou GFR 45 ml/min až  $< 60$  ml/min bola na inzulíne a/alebo sulfonylei (85 % [614/721]). V zhode s očakávaným zvýšením hypoglykémie, keď sa liek nespájaný s hypoglykémiou pridáva k inzulínu a/alebo sulfonylei, zvýšenie počtu epizód/prípadov hypoglykémie sa pozorovalo, keď sa kanagliflozín pridával k inzulínu a/alebo sulfonylei (pozri časť 4.8).

### Glukóza v plazme nalačno

V štyroch placebo kontrolovaných štúdiách viedla liečba kanagliflozínom v monoterapii alebo v prídavnej liečbe k jednému alebo dvom perorálnym antidiabetikám v porovnaní s placebom k priemerným zmenám FPG (glykémia nalačno) oproti východiskovej hodnote o -1,2 mmol/l až -1,9 mmol/l pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a o -1,9 mmol/l až -2,4 mmol/l pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne. Tieto zníženia boli udržané počas celej liečby a k maximu sa priblížili po prvom dni liečby.

### Postprandiálna glukóza

Po požití zmiešanej potraviny znížil kanagliflozín v monoterapii alebo v prídavnej liečbe k jednému alebo dvom perorálnym antidiabetikám v porovnaní s placebom postprandiálnu glukózu oproti východiskovej hodnote o -1,5 mmol/l až -2,7 mmol/l pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a o -2,1 mmol/l až -3,5 mmol/l pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne, z dôvodu zníženia koncentrácie glukózy pred jedlom a zníženej odchýlky postprandiálnej glukózy.

### Telesná hmotnosť

Kanagliflozín 100 mg a 300 mg jedenkrát denne ako prídavná liečba v dvojkombinácii alebo trojkombinácii s metformínom viedla po 26 týždňoch v porovnaní s placebom k štatisticky významným zníženiám percenta telesnej hmotnosti. V dvoch 52-týždňových aktívne kontrolovaných štúdiách porovnávajúcich kanagliflozín s glimepiridom a sitagliptínom boli udržané a štatisticky významné priemerné zníženia percenta telesnej hmotnosti s kanagliflozínom ako prídavnou liečbou k metformínu -4,2 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a -4,7 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne, v porovnaní s kombináciou glimepiridu a metformínu (1,0 %) a -2,5 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v kombinácii s metformínom a sulfonyleou v porovnaní so sitagliptínom v kombinácii s metformínom a sulfonyleou (0,3 %).

U podskupiny pacientov ( $N = 208$ ) z aktívne kontrolovanej štúdie s dvojkombináciou s metformínom, ktorá podstúpila denzitometrické vyšetrenie (DXA) a počítačovú tomografiu (CT) brucha na zhodnotenie stavby tela, sa pri podávaní kanagliflozínu preukázal približne dvojtretinový úbytok telesnej hmotnosti z dôvodu úbytku tuku s podobným úbytkom viscerálneho a abdominálneho tuku. 211 pacientov z klinickej štúdie u starších pacientov sa zúčastnilo podštúdie, ktorá hodnotila stavbu tela použitím DXA. Preukázalo sa, že približne dve tretiny straty telesnej hmotnosti súvisiace s kanagliflozínom v porovnaní s placebom boli spôsobené úbytkom tuku. Nedošlo k významným zmenám v kostnej denzite trabekulárnych a kortikálnych oblastí.

### Kardiovaskulárna bezpečnosť

Bola vykonaná predbežná vopred špecifikovaná metaanalýza hodnotiaca závažné kardiovaskulárne príhody v klinických štúdiách fázy 2 a 3 u 9 632 pacientov s diabetom typu 2, vrátane 4 327 pacientov (44,9 %) s kardiovaskulárnym ochorením alebo s vysokým rizikom kardiovaskulárneho ochorenia, ktorí sa zúčastňujú prebiehajúcej kardiovaskulárnej štúdie. Hazard ratio pre kombinovaný primárny cieľ (čas do kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálna mozgová príhoda, nefatálny infarkt myokardu a nestabilná angína vyžadujúca hospitalizáciu) pre kanagliflozín (zlúčenie oboch dávok) v porovnaní s kombináciou aktívneho komparátora a placebo bol 0,91 (95 % CI: 0,68; 1,22); čo znamená, že sa nepreukázalo zvýšené kardiovaskulárne riziko pri užívaní kanagliflozínu v porovnaní s komparátormi. Hazard ratio pre 100 mg a 300 mg dávku jedenkrát denne bolo podobné.

### Tlak krvi

V analýze štyroch 26-týždňových, placebo kontrolovaných štúdií (N = 2 313) viedla liečba kanagliflozínom 100 mg a 300 mg jedenkrát denne k priemernému zníženiu systolického tlaku krvi o -3,9 mmHg a -5,3 mmHg v porovnaní s placebo (-0,1 mmHg) a menšiemu vplyvu na diastolický tlak krvi s priemernou zmenou o -2,1 mmHg pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a -2,5 mmHg pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebo (-0,3 mmHg). Nedošlo k zjavnému vplyvu na rytmus srdca.

### Pacienti s východiskovou HbA<sub>1c</sub> > 10 % až ≤ 12 %

Podštúdiá u pacientov s východiskovou HbA<sub>1c</sub> > 10 % až ≤ 12 % liečených kanagliflozínom v monoterapii mala za následok zníženie HbA<sub>1c</sub> (neupravené placebo) oproti východiskovej hodnote o -2,13 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a -2,56 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne.

## METFORMÍN

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) potvrdila dlhodobý prínos intenzívnej kontroly hladiny glukózy v krvi pri diabete typu 2. Analýza výsledkov u pacientov s nadváhou liečených metformínom po tom, čo sa samotná diéta neosvedčila, preukázala:

- významné zníženie absolútneho rizika všetkých komplikácií súvisiacich s diabetom v skupine s metformínom (29,8 prípadov/1 000 pacientorokov) v porovnaní so samotnou diétou (43,3 prípadov/1 000 pacientorokov),  $p = 0,0023$ , a v porovnaní so skupinami liečenými kombináciou so sulfonylureou a monoterapiou inzulínom (40,1 prípadov/1 000 pacientorokov),  $p = 0,0034$
- významné zníženie absolútneho rizika mortality súvisiacej s diabetom: metformín 7,5 prípadov/1 000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 prípadov/1 000 pacientorokov,  $p = 0,017$
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 prípadov/1 000 pacientorokov v porovnaní so samotnou diétou 20,6 prípadov/1 000 pacientorokov, ( $p = 0,011$ ) a v porovnaní so skupinami liečenými kombináciou so sulfonylureou a monoterapiou inzulínom 18,9 prípadov/1 000 pacientorokov ( $p = 0,021$ )
- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov/1 000 pacientorokov, samotná diéta 18 prípadov/1 000 pacientorokov, ( $p = 0,01$ ).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Vokanametom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie v diabete typu 2 (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### VOKANAMET

Bioekvivalenčné štúdie so zdravými dobrovoľníkmi dokázali, že Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg a 150 mg/1000 mg kombinované tablety sú bioekvivalentné

k súbežnému podávaniu zodpovedajúcich dávok kanagliflozínu a metformínu vo forme samostatných tabliet.

Podávanie Vokanametu 150 mg/1000 mg s jedlom nevedlo k zmene celkovej expozície kanagliflozínu. Nedošlo k zmene AUC metformínu; priemerná maximálna koncentrácia v plazme však poklesla o 16 %, keď sa podával s jedlom. Pri oboch zložkách sa pozorovalo predĺženie doby do maximálnej koncentrácie v plazme (2 hodiny pri kanagliflozíne a 1 hodina pri metformíne) v sýtom stave. Tieto zmeny nie sú pravdepodobne klinicky významné. Keďže sa odporúča, aby sa metformín podával s jedlom na zníženie výskytu gastrointestinálnych nežiaducich reakcií, odporúča sa, aby sa aj Vokamet užíval spolu s jedlom na zníženie gastrointestinálnej intolerancie súvisiacej s metformínom.

## KANAGLIFLOZÍN

Farmakokinetiky kanagliflozínu u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s diabetom typu 2 sú v podstate rovnaké. Po podaní jednorazovej 100 mg a 300 mg dávky zdravým dobrovoľníkom bol kanagliflozín rýchlo absorbovaný, s maximálnou koncentráciou v plazme (medián  $T_{max}$ ) po 1 až 2 hodinách od užitia dávky. Plazmatická  $C_{max}$  a AUC kanagliflozínu sa zvyšovali úmerne k dávke od 50 mg do 300 mg. Zjavný terminálny polčas ( $t_{1/2}$ ) (vyjadrený ako priemer  $\pm$  štandardná odchýlka) bol  $10,6 \pm 2,13$  hodiny pre 100 mg dávku a  $13,1 \pm 3,28$  hodiny pre 300 mg dávku. Rovnovážny stav bol dosiahnutý po 4 až 5 dňoch podávania 100 mg a 300 mg kanagliflozínu jedenkrát denne. Kanagliflozín nevykazuje farmakokinetiku závislú na čase a po opakovanom podaní 100 mg a 300 mg dávok sa hromadí v plazme až do 36 %.

### Absorpcia

Priemerná absolútna biologická dostupnosť po podaní perorálneho kanagliflozínu je približne 65 %. Súčasné podanie jedla s vysokým obsahom tuku s kanagliflozínom nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku kanagliflozínu; preto sa kanagliflozín môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Priemerný distribučný objem ( $V_d$ ) kanagliflozínu v rovnovážnom stave po jednorazovej intravenóznei infúzii zdravým dobrovoľníkom bol 83,5 litra, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu do tkaniva. Kanagliflozín sa vysoko viaže na bielkoviny v plazme (99 %), predovšetkým na albumín. Väzba na bielkoviny nie je závislá na koncentrácii kanagliflozínu v plazme. Väzba na bielkoviny sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene významne nemení.

### Biotransformácia

Hlavnou metabolickou cestou kanagliflozínu je *O*-glukuronidácia; kanagliflozín je glukuronidovaný najmä UGT1A9 a UGT2B4 na dva inaktívne *O*-glukuronidové metabolity. Metabolizmus kanagliflozínu (oxidatívny) sprostredkovaný CYP3A4 je u ľudí minimálny (približne 7 %).

V štúdiách *in vitro*, kanagliflozín pri vyšších než terapeutických koncentráciách neinhiboval cytochróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani neindukoval CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* nebol pozorovaný žiadny klinicky významný účinok na CYP3A4 (pozri časť 4.5).

### Eliminácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky [ $^{14}C$ ]kanagliflozínu zdravým dobrovoľníkom, sa 41,5 %, 7,0 %, a 3,2 % podanej rádioaktívnej dávky objavilo v stolici ako kanagliflozín, hydroxylovaný metabolit, resp. *O*-glukuronidový metabolit. Enterohepatálna cirkulácia kanagliflozínu bola zanedbateľná.

Približne 33 % podanej rádioaktívnej dávky sa vylúčilo močom, najmä ako *O*-glukuronidové metabolity (30,5 %). Menej ako 1 % dávky sa vylúčilo močom ako nezmenený kanagliflozín. Renálny klírens kanagliflozínu 100 mg a 300 mg dávky sa pohyboval v rozpätí 1,30 ml/min až 1,55 ml/min.

Kanagliflozín je látka s nízkym klírensom, s priemerným systémovým klírensom po intravenóznom podaní zdravým dobrovoľníkom 192 ml/min.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Porucha funkcie obličiek

Otvorená štúdia s jednorazovou dávkou hodnotila farmakokinetiku 200 mg dávky kanagliflozínu u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene (klasifikované pomocou CrCl na základe rovnice podľa Cockrofta a Gaulta) v porovnaní so zdravými jedincami. Štúdia zahŕňala 8 jedincov s normálnou funkciou obličiek (CrCl  $\geq$  80 ml/min), 8 pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 50 ml/min až < 80 ml/min), 8 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30 ml/min až < 50 ml/min) a 8 pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min), ako aj 8 pacientov na dialýze s ochorením obličiek v koncovom štádiu.

$C_{max}$  kanagliflozínu bola mierne zvýšená o 13 %, 29 % a 29 % u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, ale nie u pacientov na dialýze. V porovnaní so zdravými jedincami bola plazmatická AUC kanagliflozínu zvýšená približne o 17 %, 63 % a 50 % u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, ale u pacientov s ochorením obličiek v koncovom štádiu bola podobná ako u zdravých jedincov.

Kanagliflozín bol v zanedbateľnom množstve odstránený dialýzou.

##### Porucha funkcie pečene

V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene boli pomery geometrických priemerov  $C_{max}$  a  $AUC_{\infty}$  kanagliflozínu po jednorazovom podaní 300 mg dávky kanagliflozínu 107 % a 110 % u pacientov s Childovou-Pughovou triedou A (ľahká porucha funkcie pečene) a 96 % a 111 % u pacientov s Childovou-Pughovou triedou B (stredne ťažká porucha funkcie pečene).

Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné.

##### Staršie osoby (vo veku $\geq$ 65 rokov)

Na základe analýzy farmakokinetiky v populácii nemal vek klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kanagliflozínu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

##### Pediatrická populácia

V pediatrickej štúdií fázy 1 sa skúmala farmakokinetika a farmakodynamika kanagliflozínu u detí a dospievajúcich vo veku 10 až 18 rokov s diabetes mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické odpovede boli zhodné s tými, ktoré sa vyskytovali u dospelých jedincov.

##### Ďalšie osobitné skupiny pacientov

###### Farmakogenetika

UGT1A9 aj UGT2B4 podliehajú genetickému polymorfizmu. V zlúčenej analýze klinických údajov sa pozorovalo zväčšenie AUC kanagliflozínu o 26 % u nositeľov UGT1A9\*1/\*3 a o 18 % u nositeľov UGT2B4\*2/\*2. Nepredpokladá sa, že sú tieto zvýšenia expozície kanagliflozínu klinicky významné. Vplyv toho, že je niekto homozygot (UGT1A9\*3/\*3, frekvencia < 0,1 %) je pravdepodobne výraznejší, ale neskúmal sa.

Na základe analýzy farmakokinetiky v populácii nemali pohlavie, rasa/etnikum alebo index telesnej hmotnosti žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kanagliflozínu.

## METFORMÍN

##### Absorpcia

Po perorálnom podaní tablety metformíniumchloridu, je  $C_{max}$  dosiahnutá o približne 2,5 hodiny ( $T_{max}$ ). Absolútna biodostupnosť 500 mg alebo 850 mg tablety metformíniumchloridu je u zdravých ľudí približne 50-60 %. Po perorálnej dávke tvoril neabsorbovaný podiel v stolici 20-30 %.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna.

Pri odporúčaných dávkach metformínu a dávkovacím režimom sú rovnovážne koncentrácie v plazme dosiahnuté v priebehu 24-48 hodín a vo všeobecnosti sú nižšie ako 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických štúdiách  $C_{max}$  nepresiahla 5 µg/ml, a to ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo znižuje mieru a mierne predlžuje absorpciu metformínu. Po perorálnom podaní 850 mg tablety sa pozorovala o 40 % nižšia maximálna koncentrácia v plazme, 25 % zníženie AUC a predĺženie času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie v plazme o 35 minút. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

#### Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín sa rozdeľuje do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia ako maximálna koncentrácia v plazme a je dosiahnutá približne v rovnakom čase. Červené krvinky pravdepodobne predstavujú sekundárny distribučný priestor. Priemerný  $V_d$  sa pohyboval v rozpätí 63–276 litrov.

#### Biotransformácia

Metformín sa vylučuje močom v nezmenenej forme. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

#### Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo naznačuje, že sa metformíniumchlorid vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnej dávke je zdanlivý terminálny eliminačný polčas približne 6,5 hodín.

Pri poruche funkcie obličiek sa renálny klírens znižuje úmerne ku klírensu kreatinínu a tým sa predlžuje polčas eliminácie, čo vedie k zvýšeniu hladín metformínu v plazme.

#### Pediatrická populácia

Štúdia s jednorazovou dávkou: Po jednorazových dávkach 500 mg metformíniumchloridu vykazovali pediatrickí pacienti podobný farmakokinetický profil ako zdraví dospelí.

Štúdia s viacnásobnou dávkou: Údaje sa obmedzujú na jednu štúdiu. Po opakovaných 500 mg dávkach podávaných pediatrickým pacientom dvakrát denne počas 7 dní, sa znížila maximálna  $C_{max}$  približne o 33 % a  $AUC_{0-t}$  približne o 40 % v porovnaní s dospelými diabetikmi, ktorí dostávali opakované 500 mg dávky dvakrát denne počas 14 dní. Vzhľadom na to, že sa dávka individuálne upravuje na dosiahnutie kontroly glykémie, má táto informácia obmedzený klinický význam.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Kanagliflozín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Kanagliflozín nevykazoval žiadne účinky na fertilitu a skorý embryonálny vývoj u potkanov pri expozíciách až do 19-násobku expozície u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (MRHD).

V štúdiu sledujúcej embryo-fetálny vývin potkanov sa pozorovala oneskorená osifikácia metatarzálnych kostí pri systémových expozíciách 73-násobne a 19-násobne vyšších ako sú klinické expozície pri 100 mg a 300 mg dávkach. Nie je známe, či sa môže oneskorená osifikácia pripísať účinku kanagliflozínu na vápnikovú homeostázu pozorovanú u dospelých potkanov.

V pre- a postnatálnej vývojovej štúdiu, kanagliflozín podávaný samiciam potkanov od 6. dňa gestácie do 20. dňa laktácie viedol k zníženiu telesnej hmotnosti u samčích i samičích potomkov pri dávkach toxických pre matku > 30 mg/kg/deň (expozície ≥ 5,9 násobok expozície kanagliflozínu u ľudí pri



maximálnej odporúčanej dávke u ľudí [MRHD]). Toxicita u matky bola obmedzená na zníženie prírastku telesnej hmotnosti.

Štúdia, v ktorej sa kanagliflozín podával mladým potkanom od 1. do 90. dňa po narodení, nepreukázala zvýšenú citlivosť v porovnaní s účinkami pozorovanými u dospelých potkanov. Zaznamenala sa však dilatácia obličkovej panvičky s najvyššou dávkou bez účinkov (NOEL, z angl. No Observed Effect Level) pri expozíciách 2,4-násobku a 0,6-násobku klinických expozícií 100 mg a 300 mg dávkam, a neboli úplne reverzibilné počas približne 1 mesiac trvajúceho obdobia rekonvalescencie. Pretrvávajúce renálne nálezy u mladých potkanov možno s najväčšou pravdepodobnosťou pripísať zníženej schopnosti vyvíjajúcej sa obličky potkana vyrovnat' sa so zvýšeným objemom moču vyvolaným kanagliflozínom, pretože funkčné dozrievanie obličiek pretrváva u potkanov až do 6 týždňa ich veku.

V 2-ročnej štúdii s dávkami 10, 30 a 100 mg/kg nezvyšoval kanagliflozín incidenciu nádorov u samcov a samíc myší. Najvyššia dávka 100 mg/kg zodpovedala až 14 násobku klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Kanagliflozín zvyšoval incidenciu testikulárných tumorov Leydigových buniek u samcov potkanov pri všetkých skúšaných dávkach (10, 30 a 100 mg/kg); najnižšia dávka 10 mg/kg je približne 1,5 násobok klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Vyššie dávky kanagliflozínu (100 mg/kg) u samcov a samíc potkanov zvýšili incidenciu feochromocytómov a tumorov renálnych tubulov. Na základe expozície AUC, najvyššia hladina, pri ktorej nebol pozorovaný nežiaduci účinok (NOEL) pri 30 mg/kg/deň pre feochromocytómy a tumory renálnych tubulov je približne 4,5 násobok expozície pri dennej klinickej dávke 300 mg. Na základe predklinických a klinických mechanistických štúdií sa tumory Leydigových buniek, tumory renálnych tubulov a feochromocytómy považujú za špecifické pre potkany. Kanagliflozínom navodené tumory renálnych tubulov a feochromocytómy u potkanov sa zdajú byť spôsobené malabsorpciou karbohydrátov ako dôsledok inhibičnej aktivity SGLT1 kanagliflozínu v čreve potkanov; mechanistické klinické štúdie nepreukázali malabsorpciu uhl'ovodíkov u ľudí pri dávkach kanagliflozínu až do 2-násobku maximálnej odporúčanej klinickej dávky. Tumory Leydigových buniek súvisia so zvýšením luteinizačného hormónu (LH), čo je známy mechanizmus tvorby tumorov Leydigových buniek u potkanov. V 12-týždňovej klinickej štúdii sa u mužov liečených kanagliflozínom nestimulovaný LH nezvyšoval.

### Metformín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, farmakológie, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Hodnotenie enviromentálneho rizika: neočakáva sa žiadny vplyv klinického používania ktoréhokoľvek z liečiv obsiahnutých vo Vokanamete, kanagliflozín alebo metformín, na životné prostredie.

### Kanagliflozín/Metformín

V štúdii embryofetálneho vývoja u potkanov spôsoboval samotný metformín (300 mg/kg/deň) chýbajúcu/neúplnú osifikáciu, kým samotný kanagliflozín (60 mg/kg/deň) nemal žiadny vplyv. Pri podávaní kanagliflozínu/metformínu v dávke 60/300 mg/kg/deň (pri dávkach 300/2000 mg bola hladina expozície 11 násobkom klinickej expozície pri kanagliflozíne a 13 násobkom pri metformíne) boli účinky výraznejšie v porovnaní so samotným metformínom.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza  
Hypromelóza  
Sodná soľ kroskarmelózy

Magnéziumstearát

#### Filmotvorný obal

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

Makrogol (3350)

Polyvinylalkohol

Mastenec

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Makrogol (3350)

Polyvinylalkohol

Mastenec

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety

Makrogol (3350)

Polyvinylalkohol

Mastenec

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Makrogol (3350)

Polyvinylalkohol

Mastenec

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

#### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

#### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

HDPE fľaša s detským bezpečnostným uzáverom, zaplombovaná indukčným tesnením, s vysušovadlom.

Fľaše obsahujú 20 alebo 60 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia:

1 x 20 filmom obalených tabliet

1 x 60 filmom obalených tabliet

180 (3 x 60) filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

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

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

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety

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

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

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

Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

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

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

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obalené tablety

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

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

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. apríl 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATULEA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
kanagliflozín/metformíniumchlorid

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 50 mg kanagliflozínu, a 850 mg metformíniumchloridu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 50 mg kanagliflozínu, a 1000 mg metformíniumchloridu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 150 mg kanagliflozínu, a 850 mg metformíniumchloridu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 150 mg kanagliflozínu, a 1000 mg metformíniumchloridu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet. Súčasť viacpočetného balenia, nemožno predávať samostatne.

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ



**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajújte pri teplote do 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

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

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

### NÁLEPKA NA FEAŠI

#### 1. NÁZOV LIEKU

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
kanagliflozín/metformíniumchlorid

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 50 mg kanagliflozínu, a 850 mg metformíniumchloridu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 50 mg kanagliflozínu, a 1000 mg metformíniumchloridu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 150 mg kanagliflozínu, a 850 mg metformíniumchloridu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 150 mg kanagliflozínu, a 1000 mg metformíniumchloridu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 filmom obalených tabliet  
60 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****NÁLEPKA (viacpočetné balenie)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
kanagliflozín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 50 mg kanagliflozínu, a 850 mg metformíniumchloridu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 50 mg kanagliflozínu, a 1000 mg metformíniumchloridu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 150 mg kanagliflozínu, a 850 mg metformíniumchloridu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 150 mg kanagliflozínu, a 1000 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Viacpočetné balenie: 180 (3 balenia po 60) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

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

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety**  
**Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety**  
**Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety**  
**Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obalené tablety**

kanagliflozín/metformíniumchlorid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete**

1. Čo je Vokanamet a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vokanamet
3. Ako užívať Vokanamet
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vokanamet
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Vokanamet a na čo sa používa**

Vokanamet obsahuje dve rôzne liečivá, kanagliflozín a metformín. Tieto dva lieky účinkujú spolu rôznymi spôsobmi na zníženie hladín glukózy (cukru) v krvi u dospelých s cukrovkou typu 2.

Tento liek sa môže užívať samotný alebo spolu s inými liekmi na liečbu vašej cukrovky typu 2 (napríklad inzulín, inhibítor DPP-4 [ako sitagliptín, saxagliptín alebo linagliptín], sulfonylurea [ako glimepirid alebo glipizid] alebo pioglitazón), ktoré znižujú hladiny cukru v krvi. Pravdepodobne už užívate jeden alebo viaceré z týchto liekov na liečbu cukrovky typu 2. Vokanamet sa používa, keď nie je vaša hladina cukru v krvi dostatočne kontrolovaná metformínom samotným alebo spolu s inými antidiabetikami. Ak už užívate oba kanagliflozín a metformín v samostatných tabletách, Vokanamet ich môže nahradiť v jednej tablete.

Je dôležité, aby ste dodržiavali odporúčania týkajúce sa diéty a cvičenia dané vašim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

### **Čo je cukrovka typu 2?**

Cukrovka typu 2 je stav, keď vaše telo nevytvára dostatočné množstvo inzulínu a inzulín, ktorý vaše telo vytvára, neúčinkuje tak dobre, ako má. Vaše telo tiež môže vytvárať príliš veľké množstvo cukru. V tomto prípade sa cukor (glukóza) hromadí v krvi. Môže to viesť k závažným zdravotným stavom ako ochorenie srdca, ochorenie obličiek, slepota a amputácia.



## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vokanamet

### Neužívajte Vokanamet

- ak ste alergický na kanagliflozín, metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte problémy s pečeňou
- ak máte vážne zníženú funkciu obličiek
- ak máte nekontrolovanú cukrovku, napríklad so závažnou hyperglykémiou (vysoká hladina cukru v krvi), žalúdočnou nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, náhlou stratou telesnej hmotnosti, laktátovou acidózou (pozri nižšie „Riziko laktátovej acidózy“) alebo ketoacidózou. Ketoacidóza je stav, pri ktorom sa látky nazývané „ketóny“ akumuluju v krvi a ktorý môže viesť k diabetickej prekóme. Príznaky zahŕňajú bolesť brucha, rýchle a hlboké dýchanie, ospalosť alebo objavenie nezvyčajného ovocného zápachu vo vašom dychu.
- ak máte závažnú infekciu
- ak ste stratili veľa vody (dehydratácia), napr. z dôvodu dlhotrvajúcej alebo závažnej hnačky, alebo ak ste niekoľkokrát po sebe vracali
- ak máte diabetickú prekómu
- ak ste mali v poslednej dobe infarkt alebo máte závažné problémy s krvným obehom, napríklad „šok“ alebo ťažkosti s dýchaním
- ak pijete alkohol v nadmernom množstve (či už denne alebo z času na čas)
- ak máte alebo ste mali v poslednej dobe zlyhanie srdca.

### Upozornenia a opatrenia

#### Riziko laktátovej acidózy

Vokanamet môže spôsobiť veľmi zriedkavý ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza, obzvlášť ak vaše obličky nepracujú správne. Riziko vyvolania laktátovej acidózy je tiež zvýšené nekontrolovanou cukrovkou, závažnými infekciami, predĺženým hladovaním alebo užívaním alkoholu, dehydratáciou (ďalej pozri informáciu nižšie), problémami s pečeňou a akýmkoľvek zdravotným stavom, pri ktorom má časť tela znížené zásobovanie kyslíkom (ako akútne závažné ochorenie srdca).

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, porozprávajte sa so svojim lekárom kvôli ďalším pokynom.

**Prestaňte užívať Vokanamet na krátku dobu, ak máte stav, ktorý sa môže spájať s dehydratáciou** (významná strata telesných tekutín) ako závažné vracanie, hnačka, horúčka, vystavenie sa horúčave alebo ak pijete menej tekutín ako je normálne. Porozprávajte sa s lekárom kvôli ďalším pokynom.

**Prestaňte užívať Vokanamet a ihneď vyhľadajte lekára alebo najbližšiu nemocnicu, ak sa u vás vyskytne niektorý z príznakov laktátovej acidózy**, pretože tento stav môže viesť ku kóme.

Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:

- vracanie
- bolesť žalúdka (bolesť brucha)
- svalové kŕče
- celkový pocit nedobrého zdravia s výraznou slabosťou
- ťažkosti s dýchaním
- zníženie telesnej teploty a tlkotu srdca

Laktátová acidóza je pohotovostný zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici.

Predtým, ako začnete užívať tento liek a počas liečby, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ohľadom toho, čo môžete urobiť, aby ste predišli dehydratácii
- ak máte cukrovku typu 1 (vaše telo nevytvára žiadny inzulín). Vokanamet sa nemá používať na liečbu tohto ochorenia.
- ak zaznamenáte rýchle chudnutie, nevoľnosť alebo vracanie, bolesti brucha, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť alebo únavu, sladkú vôňu vo vašom

dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo iný zápach vášho moču alebo potu, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu. Tieto príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ – zriedkavého, ale závažného, niekedy aj život ohrozujúceho problému, ktorý môžete dostať pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi, čo sa zistí pri vyšetreniach. Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy môže byť zvýšené pri dlhodobom hladovaní, nadmernom požívaní alkoholu, dehydratácii (strate vody z tela), pri náhlom znížení dávky inzulínu alebo zvýšenej potrebe inzulínu kvôli závažnej operácii alebo pri závažnom ochorení.

- ak ste niekedy mali závažné ochorenie srdca alebo ste mali mozgovú porážku.
- ak užívate lieky na zníženie krvného tlaku (antihypertenzíva) alebo ste niekedy mali nízky krvný tlak (hypotenzia). Viac informácií sa uvádza nižšie v časti „Iné lieky a Vokanamet“.
- Je dôležité pravidelne si kontrolovať vaše nohy a dodržiavať všetky ďalšie rady týkajúce sa starostlivosti o nohu a adekvátnej hydratácie poskytnuté vašim lekárom. Musíte ihneď kontaktovať svojho lekára, ak si všimnete akékoľvek poranenia alebo zmenu farby, alebo ak zaznamenáte citlivosť alebo bolesť v nohách. Niektoré štúdie udávajú, že užívanie kanagliflozínu mohlo prispieť k riziku amputácie dolnej končatiny (najmä amputácie prsta na nohe).

### **Funkcia obličiek**

Predtým, ako začnete užívať Vokanamet a počas liečby, vám budú kontrolovať vaše obličky použitím krvného testu. Váš lekár bude kontrolovať funkciu vašich obličiek aspoň raz ročne alebo častejšie, ak ste starší/ia a/alebo sa funkcia vašich obličiek zhoršuje.

### **Operácie**

Ak potrebujete veľký chirurgický výkon, musíte prestať užívať Vokanamet počas procedúry a nejaký čas po nej. Váš lekár rozhodne, kedy musíte ukončiť a kedy znovu začať liečbu Vokanametom.

Váš lekár rozhodne, či potrebujete inú liečbu na kontrolu vášho cukru v krvi, kým nebudete užívať Vokanamet. Je potrebné, aby ste sa starostlivo riadili pokynmi svojho lekára.

### **Glukóza v moči**

Vzhľadom na spôsob ako kanagliflozín účinkuje, bude počas užívania tohto lieku test vášho moču pozitívny na cukor (glukózu).

### **Deti a dospelí**

Vokanamet sa neodporúča deťom a dospelým mladším ako 18 rokov.

### **Iné lieky a Vokanamet**

Ak potrebujete dostať injekciu s kontrastnou látkou, ktorá obsahuje jód, do vášho krvného obehu, napríklad z dôvodu röntgenu alebo skenu, musíte prestať užívať Vokanamet pred alebo v čase injekcie. Váš lekár rozhodne, kedy musíte ukončiť a kedy znovu začať liečbu Vokanametom.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, pretože tento liek môže ovplyvniť spôsob, akým iné lieky účinkujú. Niektoré iné lieky môžu tiež ovplyvniť účinkovanie tohto lieku. Môžu byť u vás potrebné častejšie kontroly cukru v krvi a fungovania obličiek, alebo môže byť potrebné, aby váš lekár upravil dávkovanie Vokanametu. Je obzvlášť dôležité, aby ste spomenuli nasledovné:

- inzulín alebo sulfonylureu (ako glimepirid alebo glipizid) na liečbu cukrovky – váš lekár môže znížiť vašu dávku, aby zabránil prílišnému zníženiu hladiny cukru vo vašej krvi (hypoglykémia)
- lieky zvyšujúce produkciu moču (diuretiká)
- ľubovník bodkovaný (rastlinný liek na liečbu depresie)
- karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital (lieky používané na kontrolu záchvatov)
- efavirenz alebo ritonavir (liek používaný na liečbu infekcie HIV)
- rifampicín (antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy)
- cholestyramín (liek používaný na zníženie hladiny cholesterolu v krvi). Pozri 3. časť „Užívanie tohto lieku“.

- digoxín alebo digitoxín (lieky používané na niektoré problémy so srdcom). Ak užívate Vokanamet, môže byť potrebné sledovanie hladiny digoxínu alebo digitoxínu vo vašej krvi.
- dabigatran (liek na zriedenie krvi, ktorý znižuje riziko tvorby krvných zrazenín)
- lieky obsahujúce alkohol. Pozri časť „Vokanamet a alkohol“.
- cimetidín (liek na liečbu žalúdočných ťažkostí)
- kortikoidy (používané na liečbu rôznych ochorení, ako napríklad závažný zápal kože alebo astma) podávané cez ústa, vo forme injekcie alebo inhalované
- beta-2 agonisty (napríklad salbutamol alebo terbutalín) používané na liečbu astmy.
- lieky používané na liečbu bolesti a zápalu (NSAID a COX-2-inhibítory, ako ibuprofén a celekoxib)
- určité lieky na liečbu vysokého tlaku krvi (ACE inhibítory a antagonisty receptorov angiotenzínu II)

### **Vokanamet a alkohol**

Vyhýbajte sa konzumácii nadmerného množstva alkoholu, kým užívate tento liek, pretože to môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy. Pozri časť „Upozornenia a opatrenia“.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete alebo budete pokračovať v užívaní tohto lieku.

Kanagliflozín, jedno z liečiv Vokanamet, sa nemá používať počas tehotenstva. Porozprávajte sa so svojim lekárom o najlepšom spôsobe kontroly cukru v krvi bez Vokanamet, hneď ako sa dozviete, že ste tehotná.

Ak dojčíte, nemali by ste užívať tento liek. Porozprávajte sa so svojim lekárom, či ukončiť užívanie tohto lieku alebo či ukončiť dojčenie.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Vokanamet nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá, jazdiť na bicykli a používať nástroje alebo obsluhovať stroje. Bolo však hlásené točenie hlavy alebo závrat, čo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať stroje.

Užívanie Vokanamet s inými liekmi na cukrovku nazývanými sulfonylurea (napríklad glimepirid alebo glipizid) alebo inzulínom môže zvýšiť riziko nízkej hladiny cukru v krvi (hypoglykémia). Prejavy zahŕňajú neostré videnie, brnenie pier, trasenie, potenie, bledosť, zmenu nálady alebo pocit úzkosti alebo zmätenosti. Môže to ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá, jazdiť na bicykli a používať akékoľvek nástroje alebo stroje. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví akýkoľvek prejav nízkej hladiny cukru v krvi.

## **3. Ako užívať Vokanamet**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Koľko lieku užiť**

- Úvodná dávka Vokanamet je jedna tableta dvakrát denne.
- Sila Vokanamet, ktorú budete užívať, sa bude meniť v závislosti na vašom zdravotnom stave a množstve kanagliflozínu a metformínu potrebnom na kontrolu hladiny cukru v krvi.
- Váš lekár vám predpíše takú silu lieku, ktorá je pre vás vhodná.

### **Užívanie tohto lieku**

- Tabletu prehltnite celú a zapite ju najmenej polovicou pohára vody.

- Najlepšie je, ak užijete tabletu s jedlom. Zníži to pravdepodobnosť, že budete mať žalúdočné ťažkosti.
- Snažte sa tabletu užiť každý deň v rovnakom čase. Pomôže vám to zapamätať si užívanie tablety.
- Ak vám lekár predpísal tento liek spolu s niektorým liekom na zníženie cholesterolu, ako napríklad cholestyramín, tento liek užívajte minimálne 1 hodinu pred alebo 4 až 6 hodín po užití lieku na zníženie cholesterolu.

Lekár vám môže predpísať Vokanamet spolu s inými antidiabetikami. Vždy užívajte všetky lieky tak, ako vám povedal váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie účinky na vaše zdravie.

### **Diéta a cvičenie**

Pre kontrolu svojej cukrovky sa budete musieť naďalej riadiť odporúčaniami svojho lekára, lekárniky alebo zdravotnej sestry ohľadom diéty a cvičenia. Obzvlášť, ak držíte diétu na kontrolu hmotnosti u diabetikov, pokračujte v nej, kým užívate tento liek.

### **Ak užijete viac Vokanamet, ako máte**

Ak užijete tohto lieku viac, ako máte, ihneď vyhľadajte svojho lekára.

### **Ak zabudnete užiť Vokanamet**

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď ako si spomeniete. Ak je však takmer čas na ďalšiu dávku, vynechanú dávku preskočte.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v ten istý deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Vokanamet**

Ak prestanete užívať tento liek, hladina cukru vo vašej krvi sa môže zvýšiť. Neprestávajte užívať tento liek skôr, ako by ste sa o tom porozprávali so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárniky alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Prestaňte ihneď užívať Vokanamet a vyhľadajte lekára alebo choďte rovno do najbližšej nemocnice, ak máte niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:**

### **Laktátová acidóza (veľmi zriedkavé, môže postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)**

Vokanamet môže spôsobiť veľmi zriedkavý ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“). Ak sa to stane, musíte **prestáť užívať Vokanamet a ihneď vyhľadať lekára alebo najbližšiu nemocnicu**, pretože laktátová acidóza môže viesť ku kóme.

**Prestaňte užívať Vokanamet a ihneď vyhľadajte lekára, ak máte niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:**

### **Dehydratácia (menej časté, môže postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí)**

- strata priveľkého množstva tekutín z vášho tela (dehydratácia). Vyskytuje sa častejšie u starších ľudí (vo veku 75 rokov a starších), ľudí s ťažkosťami obličiek a u ľudí užívajúcich močopudné lieky (diuretiká).

Možné prejavy dehydratácie sú:

- pocit malátnosti alebo závrat
- strata vedomia (odpadnutie) alebo pocit závratu alebo omdletie, keď sa postavíte
- veľmi suché alebo lepkavé ústa, pocit veľkého smädu
- pocit veľkej slabosti alebo únavy

- vylučovanie malého množstva alebo žiadneho moču
- rýchly tlkot srdca.

**Ak sa u vás prejaví niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu:**

**Diabetická ketoacidóza (zriedkavé, môže postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí)**

Prejavmi diabetickej ketoacidózy sú (pozri tiež časť 2 Upozornenia a opatrenia):

- zvýšené hladiny „ketónových látok“ vo vašom moči alebo krvi
- rýchle chudnutie
- nevoľnosť alebo vracanie
- bolesti brucha
- nadmerný smäd
- rýchle a hlboké dýchanie
- zmätenosť
- nezvyčajná ospalosť alebo únava
- sladký zápach z úst, sladká či kovová chuť v ústach alebo nezvyčajný zápach moču alebo potu.

Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. Váš lekár môže rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom ukončení liečby Vokanametom.

**Povedzte svojmu lekárovi, ak máte niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:**

**Hypoglykémia (veľmi časté, môže postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)**

- nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia) – keď sa tento liek užíva s inzulínom alebo sulfonylureou (napríklad glimepirid alebo glipizid).

Možné prejavy nízkej hladiny cukru sú:

- neostré videnie
- brnenie pier
- triaška, potenie, bledosť
- zmena nálady alebo pocit úzkosti alebo zmätenosti.

Váš lekár vám povie, ako liečiť nízku hladinu cukru v krvi a čo robiť, ak máte niektorý z vyššie uvedených prejavov.

**Ďalšie vedľajšie účinky:**

**Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)**

- vaginálna kvasinková infekcia.

**Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí)**

- vyrážka alebo začervenanie penisu alebo predkožky (kvasinková infekcia)
- infekcie močových ciest
- zmeny v močení (vrátane častejšieho močenia alebo väčšieho množstva vylučovaného moču, urgentná potreba močenia, potreba močenia v noci)
- zápcha
- pocit smädu
- nutkanie na vracanie
- krvné testy môžu odhaliť zmeny v hladinách tuku v krvi (cholesterol) a nárast množstva červených krviniek v krvi (hematokrit).

**Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí)**

- vyrážka alebo červená koža, ktorá môže svrbieť a môže obsahovať hrbolčeky, mokvavú tekutinu alebo pľuzgiere.
- žihľavka
- krvné testy môžu odhaliť zmeny súvisiace s fungovaním obličiek (zvýšený kreatinín alebo urea) alebo so zvýšením draslíka
- krvné testy môžu odhaliť zvýšenie hladiny fosfátov v krvi

- zlomenina kosti
- zlyhanie obličiek (najmä ako dôsledok úbytku príliš veľkého množstva tekutiny z tela).
- amputácie dolných končatín (najmä prsta na nohe), obzvlášť, ak máte vysoké riziko ochorenia srdca.

#### **Zriedkavé (môžu postihnúť menej ako 1 z 1000 ľudí)**

- závažná alergická reakcia (môže zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, čo môže viesť k problémom s dýchaním alebo prehltním).

#### **Vedľajšie účinky, ak sa užíva metformín samostatne, ktoré neboli uvedené pre kanagliflozín:**

- veľmi časté: žalúdočná nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla
- časté: kovová chuť (porucha chuti)
- veľmi zriedkavé: zníženie hladiny vitamínu B<sub>12</sub> (môže spôsobiť anémiu – nízky počet červených krviniek), poruchy testov funkcie pečene, hepatitída (problém s pečeňou) a svrbenie.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Vokanamet**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Nepoužívajte Vokanamet, ak je obal poškodený alebo nesie známky akejkoľvek neoprávnenej manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Vokanamet obsahuje**

- Liečivá sú kanagliflozín a metformíniumchlorid.
  - Jedna 50 mg/850 mg tableta obsahuje 50 mg kanagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.
  - Jedna 50 mg/1000 mg tableta obsahuje 50 mg kanagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.
  - Jedna 150 mg/850 mg tableta obsahuje 150 mg kanagliflozínu a 850 mg metformíniumchloridu.
  - Jedna 150 mg/1000 mg tableta obsahuje 150 mg kanagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, hypromelóza, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.
  - Obal tablety:
    - 50 mg/850 mg tablety: makrogol (3350), polyvinylalkohol, mastenec, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172).

- 50 mg/1000 mg tablety: makrogol (3350), polyvinylalkohol, mastenec, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).
- 150 mg/850 mg tablety: makrogol (3350), polyvinylalkohol, mastenec, oxid titaničitý (E171) a žltý oxid železitý (E172).
- 150 mg/1000 mg tablety: makrogol (3350), polyvinylalkohol, mastenec, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172).

#### **Ako vyzerá Vokanamet a obsah balenia**

- Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety (tablety) sú ružové, kapsulovitého tvaru, 20 mm dlhé s „CM” na jednej strane a „358” na druhej strane.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety (tablety) sú béžové, kapsulovitého tvaru, 21 mm dlhé s „CM” na jednej strane a „551” na druhej strane.
- Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety (tablety) sú svetložlté, kapsulovitého tvaru, 21 mm dlhé a s „CM” na jednej strane a „418” na druhej strane.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obalené tablety (tablety) sú purpurové, kapsulovitého tvaru, 22 mm dlhé s „CM” na jednej strane a „611” na druhej strane.

Vokanamet je dostupný v HDPE fľašiach s bezpečnostným uzáverom proti otvoreniu deťmi. Veľkosti balenia sú škatule po 20, 60 a 180 tabliet (3 fľaše, každá s obsahom 60 tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
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

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 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

**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. Hżeczka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp 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



**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 444

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.