

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

Tableta je ružičaste boje, oblika kapsule, duljine 20 mm, filmom obložena, s "CM" utisnutim s jedne strane i "358" s druge strane.

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Tableta je bež boje, oblika kapsule, duljine 21 mm, filmom obložena, s "CM" utisnutim s jedne strane i "551" s druge strane.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obložene tablete

Tableta je svijetložute boje, oblika kapsule, duljine 21 mm, filmom obložena, s "CM" utisnutim s jedne strane i "418" s druge strane.

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Tableta je ljubičaste boje, oblika kapsule, duljine 22 mm, filmom obložena, s "CM" utisnutim s jedne strane i "611" s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vokanamet je indiciran u odraslih s dijabetesom tipa 2, kao dopuna uz dijetu i tjelovježbu:

- u bolesnika koji uz maksimalno podnošljive doze metformina u monoterapiji nemaju dovoljnu regulaciju
- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa, u bolesnika koji nemaju dovoljnu regulaciju s metforminom i tim lijekovima
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom kanagliflozina i metformina u pojedinačnim tabletama.

Za rezultate ispitivanja koji se odnose na kombinirane terapije, učinke na regulaciju glikemije i kardiovaskularne događaje, te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [$eGFR$] ≥ 90 ml/min/1,73 m²)

Doza lijeka Vokanamet u terapiji snižavanja šećera mora se odrediti za svakog bolesnika ponaosob na temelju dosadašnje terapije, učinkovitosti i podnošljivosti, uz primjenu preporučene dnevne doze od 100 mg ili 300 mg kanagliflozina i bez prekoračenja maksimalne preporučene dnevne doze metformina, peroralno.

Za bolesnike koji nisu adekvatno regulirani uz maksimalne podnošljive doze metformina

Za bolesnike koji nisu adekvatno regulirani metforminom, preporučena početna doza lijeka Vokanamet treba uključiti dozu kanagliflozina od 50 mg, dva puta na dan uz dozu metformina koja se već uzima ili najbližu prikladnu terapijsku dozu. Za bolesnike koji podnose dozu lijeka Vokanamet koji sadrži 50 mg kanagliflozina i koji trebaju bolju kontrolu glikemije, doza se može povisiti na Vokanamet koji sadrži 150 mg kanagliflozina dva puta na dan (vidjeti niže i u dijelu 4.4).

Za bolesnike koji prelaze s pojedinačnih tableta kanagliflozina i metformina

Za bolesnike koji prelaze s pojedinačnih tableta kanagliflozina i metformina, početna doza uzimanja lijeka Vokanamet mora biti u istim ukupnim dnevnim dozama kanagliflozina i metformina koje se već uzimaju ili u najbližoj prikladnoj terapijskoj dozi metformina.

Prije nego se bolesnik prebaci na Vokanamet, treba se razmotriti titracija doze s kanagliflozinom (koja je dodana uz optimalnu dozu metformina).

U bolesnika koji podnose Vokanamet koji sadrži 50 mg kanagliflozina i koji trebaju bolju kontrolu glikemije, može se uzeti u obzir povećanje doze na Vokanamet koji sadrži 150 mg kanagliflozina.

Potreban je oprez u slučaju povećanja doze lijeka Vokanamet koji sadrži 50 mg kanagliflozina na 150 mg kanagliflozina u bolesnika starosti ≥ 75 godina, u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili u drugih bolesnika za koje početna kanagliflozinom izazvana diureza predstavlja rizik (vidjeti dio 4.4). Prije početka liječenja kanagliflozinom, u bolesnika s dokazanom deplecijom volumena, preporučuje se korekcija tog stanja (vidjeti dio 4.4).

Kad se Vokanamet koristi kao dodatna terapija s inzulinom ili inzulinskim sekretagogom (npr. sulfonilurejom), može se razmotriti primjena niže doze inzulina ili inzulinskog sekretagoga, kako bi se smanjio rizik pojave hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Posebne populacije

Starije osobe

S obzirom da se metformin djelomično eliminira putem bubrega, a stariji bolesnici češće imaju smanjenu funkciju bubrega, Vokanamet se mora primjenjivati uz oprez s porastom dobi. Nužna je redovita kontrola bubrežne funkcije kao pomoć u prevenciji laktacidoze povezane s metforminom, naročito u starijih bolesnika. Mora se uzeti u obzir rizik od deplecije volumena povezane s kanagliflozinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Vokanamet je kontraindiciran u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

eGFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2-3 dnevne doze.

Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Vokanamet, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije (vidjeti tablicu 1).

Tablica 1: Preporuke za prilagodbu doze

eGFR ml/min/1,73 m ²	Metformin	Kanagliflozin
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Maksimalna ukupna dnevna doza je 300 mg.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Kanagliflozin se ne smije početi uzimati. Bolesnici koji podnose kanagliflozin mogu nastaviti uzimati maksimalnu ukupnu dnevnu dozu od 100 mg.
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Kanagliflozin se ne smije uzimati.
< 30	Metformin je kontraindiciran	Kanagliflozin nije bio ispitan kod teškog oštećenja bubrega.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Vokanamet je kontraindiciran u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije zbog djelatne tvari metformina (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Nema kliničkog iskustva s lijekom Vokanamet u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vokanamet u djece u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Vokanamet se mora uzeti peroralno, dva puta na dan uz obroke kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom. Tablete se moraju progutati cijele.

U slučaju da propusti dozu, bolesnik ju treba uzeti čim se sjeti, osim ako je vrijeme za uzimanje sljedeće doze, tada bolesnik mora preskočiti propuštenu dozu i uzeti lijek kada je vrijeme za sljedeću redovnu dozu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza);
- Dijabetička prekoma;
- Teško zatajenje bubrega ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4);
- Akutna stanja s potencijalom promjene bubrežne funkcije kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok (vidjeti dio 4.4);
- Akutna ili kronična bolest koja može izazvati hipoksiju tkiva kao što je: srčano ili respiratorno zatajenje, nedavni infarkt miokarda, šok;
- Oštećenje jetrene funkcije, akutno trovanje alkoholom, alkoholizam (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka Vokanamet i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih lijekom Vokanamet potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i nesteroidni protuupalni lijekovi [NSAIL-ovi]). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati Vokanamet i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi ($< 7,35$), povišene razine laktata u plazmi ($> 5 \text{ mmol/l}$) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Rizik za laktacidozu mora se uzeti u obzir u slučaju nespecifičnih znakova poput grčeva u mišićima s probavnim poremećajima kao što su bol u abdomenu i teška astenija.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektom mitohondrijskom bolešću

U bolesnika s potvrđenom mitohondrijskom bolešću kao što su sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktacidoze i epizoda sličnih moždanom udaru (engl. *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic*

Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) i šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. *Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD*), metformin se ne preporučuje zbog rizika od egzacerbacije laktacidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na sindrom MELAS ili MIDD nakon uzimanja metformina, liječenje metforminom mora se odmah prekinuti i provesti hitna dijagnostička obrada.

Funkcija bubrega

Snižena bubrežna funkcija u starijih bolesnika je česta i asimptomatska. Potreban je poseban oprez u situacijama u kojima se bubrežna funkcija može narušiti; na primjer, pri započinjanju antihipertenzivne ili diuretske terapije i pri započinjanju liječenja NSAIL-ovima.

Djelotvornost kanagliflozina u regulaciji glikemije ovisi o bubrežnoj funkciji te je djelotvornost smanjena u bolesnika koji imaju umjereno oštećenje bubrežne funkcije i vjerojatno je odsutna u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ili $CrCl < 60 \text{ mL/min}$ prijavljena je veća incidencija nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija), naročito s dozom od 300 mg. Dodatno, u tih bolesnika prijavljeno je više događaja povišenog kalija i većeg porasta vrijednosti serumskog kreatinina i ureje u krvi (vidjeti dio 4.8).

Stoga je dozu kanagliflozina potrebno ograničiti na 100 mg dnevno u bolesnika s $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ili $CrCl < 60 \text{ mL/min}$, a kanagliflozin se ne smije primjenjivati za regulaciju glikemije u bolesnika kojima je $eGFR$ trajno $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ili $CrCl < 45 \text{ mL/min}$ (vidjeti dio 4.2).

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu lijeka Vokanamet treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Kirurški zahvat

Budući da Vokanamet sadrži metformin, primjena lijeka Vokanamet mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Sniženje razine/nedostatak vitamina B₁₂

Metformin može sniziti razine vitamina B₁₂ u serumu. Rizik od nastanka niskih razina vitamina B₁₂ povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s čimbenicima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B₁₂. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B₁₂ (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti razine vitamina B₁₂ u serumu. Periodično praćenje vitamina B₁₂ moglo bi biti potrebno u bolesnika s čimbenicima rizika za nedostatak vitamina B₁₂. Potrebno je nastaviti terapiju metforminom sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te dok se pazi da se nedostatak vitamina B₁₂ odgovarajuće korigira, u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

Primjena u bolesnika s rizikom pojave nuspojava povezanih s deplecijom volumena

Zbog svog mehanizma djelovanja, kanagliflozin, povećavajući ekskreciju glukoze urinom (UGE) inducira osmotsku diurezu, što može reducirati intravaskularni volumen i smanjiti krvni tlak (vidjeti

dio 5.1). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kanagliflozina, povećanje nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija ili hipotenzija) češće je primijećeno uz dnevnu dozu od 300 mg i češće su zabilježene u prva tri mjeseca (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih kanagliflozinom izazvano smanjenje krvnog tlaka može predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika s $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s anamnezom hipotenzije, bolesnika na diureticima ili u starijih bolesnika (≥ 65 godina starosti) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Zbog deplecije volumena, obično je primijećeno malo smanjenje srednje vrijednosti $eGFR$ unutar prvih 6 tjedana nakon početka liječenja kanagliflozinom. U bolesnika koji su osjetljivi na veće redukcije intravaskularnog volumena, kao što je opisano iznad, ponekad su primijećena veća smanjenja $eGFR$ ($> 30\%$), uz naknadna poboljšanja, koja su manje često zahtijevala prekid liječenja kanagliflozinom (vidjeti dio 4.8).

Bolesnicima se mora savjetovati da prijave simptome deplecije volumena. Ne preporučuje se primjena kanagliflozina u bolesnika koji uzimaju diuretike Henleove petlje (vidjeti dio 4.5), ili u onih koji imaju depleciju volumena, npr. zbog akutne bolesti (poput gastrointestinalne bolesti).

Za bolesnike koji uzimaju Vokanamet, u slučaju interkurentnih stanja koja mogu dovesti do deplecije volumena (poput gastrointestinalne bolesti), preporučuje se pažljivo praćenje stanja volumena (npr. fizikalni pregled, mjerenja krvnog tlaka, laboratorijske pretrage uključujući pretrage bubrežne funkcije) i elektrolita u serumu. Može se razmotriti privremeni prekid liječenja lijekom Vokanamet za bolesnike u kojih se razvije deplecija volumena tijekom liječenja lijekom Vokanamet do korekcije zdravstvenog stanja. Ukoliko je liječenje prekinuto, u obzir se mora uzeti učestali nadzor glukoze.

Dijabetička ketoacidoza

U bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući kanagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući slučajeve opasne po život i slučajeve sa smrtnim ishodom. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama kanagliflozina. Čini se da je rizik od DKA veći u bolesnika s umjerenim do teškim smanjenjem bubrežne funkcije kojima je potreban inzulin.

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je ustvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili je ista dijagnosticirana, liječenje Vokanametom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog akutnih ozbiljnih bolesti. Ako je moguće, odgodite uzimanje lijeka Vokanamet kroz odgovarajuće vremensko razdoblje (odgovarajući broj dana) prije velike operacije, uključujući abdominalne i barijatrijske, ili bilo koje druge invazivne postupke povezane s produljenim gladovanjem. Preporučuje se praćenje ketona u serumu. Razmotrite zamjensku antihiperglikemijsku terapiju, uključujući inzulin.

Preporučuje se mjerenje razine ketona u krvi u odnosu na mjerenje razine ketona u mokraći. Liječenje Vokanametom može se ponovno započeti nakon što vrijednosti razine ketona ponovo postanu normalne i bolesnikovo stanje je stabilizirano.

Prije početka liječenja Vokanametom, potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće faktore za ketoacidozu.

Nakon prekida primjene lijeka Vokanamet, u nekih bolesnika dijabetička ketoacidoza može biti produljena tj. može trajati duže od očekivanog prema vremenu poluvijeka kanagliflozina u plazmi (vidjeti dio 5.2). Produljena glukozurija primijećena je zajedno s perzistentnim DKA. Čimbenici neovisni o kanagliflozinu mogli bi biti uključeni u produljena razdoblja DKA. Nedostatak inzulina može doprinijeti produljenju dijabetičke ketoacidoze i mora se korigirati kada je potvrđen.

Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici s dijabetesom tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s latentnom autoimunim dijabetesom u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika.

Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasni precipitirajući faktor.

Sigurnost i djelotvornost kanagliflozina u bolesnika s dijabetesom tipa 1 nisu ustanovljene te se Vokanamet ne smije primjenjivati u liječenju bolesnika s dijabetesom tipa 1. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se DKA javlja s čestom učestalošću u bolesnika s dijabetesom tipa 1 koji se liječe SGLT2 inhibitorima.

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima primjene kanagliflozina u bolesnika s dijabetesom tipa 2 koji su imali potvrđenu kardiovaskularnu bolest (KVB) ili najmanje 2 faktora rizika za KVB kanagliflozin je bio povezan s povećanim rizikom od amputacije donjih ekstremiteta u odnosu na placebo (0,63 naspram 0,34 događaja na 100 bolesnik-godina), a to se povećanje odnosilo prvenstveno na amputacije nožnog prsta i amputacije srednjeg dijela stopala (vidjeti dio 4.8). U dugoročnom kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom bubrežnom bolešću nije opažena razlika u riziku od amputacije donjih ekstremiteta između bolesnika liječenih kanagliflozinom u dozi od 100 mg i onih koji su primali placebo. U tom su se ispitivanju primjenjivale mjere opreza opisane u nastavku. Budući da nije utvrđen podležeći mehanizam, nisu poznati faktori rizika za amputaciju osim općih faktora rizika.

Prije uvođenja lijeka Vokanamet potrebno je razmotriti faktore iz bolesnikove anamneze koji bi mogli povećati rizik od amputacije. Kao mjere opreza treba razmotriti pažljivo praćenje bolesnika s većim rizikom od amputacije te savjetovanje bolesnika o važnosti rutinske preventivne njege stopala i održavanja odgovarajuće hidracije. U bolesnika kod kojih se razviju događaji koji mogu prethoditi amputaciji, poput kožnog ulkusa na donjim ekstremitetima, infekcije, osteomijelitisa ili gangrene, može se razmotriti i prekid liječenja lijekom Vokanamet.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma u bolesnika i bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore (što je poznato i kao Fournierova gangrena). To je rijedak, no ozbiljan i potencijalno po život opasan događaj koji zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju i liječenje antibioticima.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s vrućicom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka X te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Povišen hematokrit

Tijekom liječenja kanagliflozinom uočeno je povišenje hematokrita (vidjeti dio 4.8); stoga, nalaže se pažljivo nadziranje u bolesnika čiji je hematokrit već povišen.

Stariji

Stariji bolesnici mogu imati veći rizik za depleciju volumena, obzirom na veću vjerojatnost da se liječe diureticima i da imaju oštećenu funkciju bubrega. U bolesnika starosti ≥ 75 godina, uz terapiju kanagliflozinom prijavljena je veća incidencija nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija). Dodatno, u takvih bolesnika prijavljena su veća smanjenja eGFR (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Genitalne gljivične infekcije

Sukladno mehanizmu inhibicije kotransportera natrij glukoza 2 (SGLT2) s porastom izlučivanja glukoze urinom, u kliničkim ispitivanjima kanagliflozina prijavljena je vulvovaginalna kandidijaza u žena, a u muškaraca balanitis ili balanopostitis (vidjeti dio 4.8). Muški i ženski bolesnici s anamnezom genitalnih gljivičnih infekcija su češće razvijali infekciju. Balanitis ili balanopostitis javljali su se prvenstveno u neobrezanih muškaraca, a u nekim su slučajevima doveli do fimoze i/ili obrezivanja. Većinu genitalnih gljivičnih infekcija liječilo se topikalnim antimikoticima, bilo da je lijek propisao liječnik ili su se bolesnici liječili sami, uz nastavak liječenja lijekom Vokanamet.

Infekcije mokraćnog sustava

Slučajevi kompliciranih infekcija mokraćnog sustava uključujući pijelonefritis i urosepsu koji su bili prijavljeni u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih kanagliflozinom, često su dovodili do prekida liječenja. U bolesnika s kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava potrebno je razmotriti privremeno ukidanje kanagliflozina.

Zatajenje srca

Iskustvo s klasifikacijom New York Heart Association (NYHA) III je ograničeno, a nema iskustva u kliničkim ispitivanjima s kanagliflozinom u klasifikaciji NYHA IV.

Laboratorijski nalazi mokraće

Zbog mehanizma djelovanja, bolesnici koji uzimaju Vokanamet imat će pozitivan nalaz glukoze u mokraći.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija s lijekom Vokanamet; međutim, takva ispitivanja provedena su s pojedinačnim djelatnim tvarima (kanagliflozinom i metforminom). Istovremena primjena kanagliflozina (300 mg jedanput dnevno) i metformina (2000 mg jedanput dnevno) nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku bilo kanagliflozina ili metformina.

Kanagliflozin

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

Kanagliflozin može dodatno djelovati na učinak diuretika i može povećati rizik pojave dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Uzimanje kanagliflozina se ne preporučuje u bolesnika koji uzimaju diuretike Henleove petlje.

Inzulin i inzulinski sekretagozi

Inzulin i inzulinski sekretagozi, poput sulfonilureja, mogu uzrokovati hipoglikemiju. Stoga, može biti potrebna niža doza inzulina ili inzulinskih sekretagoga, kako bi se smanjio rizik za pojavu hipoglikemije kada se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Vokanamet (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

Djelovanje drugih lijekova na kanagliflozin

Metabolizam kanagliflozina odvija se prvenstveno putem glukoronidne konjugacije posredovane UDP glukuronozil transferazom 1A9 (UGT1A9) i 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin se prenosi putem P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Induktori enzima (poput gospine trave [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturati, fenitoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) mogu dovesti do smanjene izloženosti kanagliflozinu. Nakon istovremene primjene kanagliflozina s rifampicinom (induktor različitih aktivnih transportera i enzima koji metaboliziraju lijekove), primijećeno je smanjenje sistemske izloženosti kanagliflozinu (površina ispod krivulje, AUC) od 51% i vršne koncentracije (C_{max}) od 28%. Ovo smanjenje izloženosti kanagliflozinu može smanjiti djelotvornost.

U slučaju da se kombinirani induktori ovih UGT enzima i transportnih proteina moraju primijeniti istodobno s kanagliflozinom, prikladno je praćenje razine glikemije radi procjene odgovora na kanagliflozin. U slučaju da se induktori ovih UGT enzima moraju primijeniti istodobno s kanagliflozinom, u obzir se može uzeti povećanje doze lijeka Vokanamet na onaj koji sadrži 150 mg dva puta na dan ako bolesnici trenutno podnose 50 mg kanagliflozina dva puta na dan te zahtijevaju dodatnu regulaciju glikemije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kolestiramin potencijalno može dovesti do smanjenja izloženosti kanagliflozinu. Doziranje kanagliflozina mora biti barem 1 sat prije ili 4-6 sati nakon primjene sekvestranta žučne kiseline kako bi se na minimum smanjio mogući utjecaj na njihovu apsorpciju.

Ispitivanja interakcija pokazuju da farmakokinetika kanagliflozina nije promijenjena primjenom metformina, hidroklorotiazida, oralnih kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrol), ciklosporina, i/ili probenecida.

Učinci kanagliflozina na druge lijekove

Digoksin

Kombinacija kanagliflozina od 300 mg jedanput na dan tijekom 7 dana s jednom dozom digoksina od 0,5 mg nakon čega je slijedilo 0,25 mg na dan tijekom 6 dana dovelo je do 20%-tnog povećanja AUC i 36%-tnog povećanja C_{max} digoksina, vjerojatno zbog P-gp inhibicije. Primijećeno je da kanagliflozin inhibira P-gp *in vitro*. Bolesnike koji uzimaju digoksin ili druge srčane glikozide (npr. digitoksin) mora se prikladno pratiti.

Litij

Istodobna primjena SGLT2 inhibitora s litijem može smanjiti koncentracije litija u serumu. Tijekom liječenja kanagliflozinom pažljivije pratite koncentracije litija u serumu, osobito tijekom početka liječenja i promjena doziranja.

Dabigatran

Učinak istodobne primjene kanagliflozina (slabi P-gp inhibitor) na dabigatraneteksilat (P-gp supstrat) nije ispitan. Kako koncentracije dabigatrana mogu biti povišene u prisutnosti kanagliflozina, kad se dabigatran kombinira s kanagliflozinom mora se provoditi praćenje (traženje znakova krvarenja ili anemije).

Simvastatin

Kombinacija kanagliflozina od 300 mg jedanput na dan tijekom 6 dana s jednom dozom simvastatina (supstrat CYP3A4) od 40 mg dovelo je do 12%-tnog povećanja AUC i 9%-tnog povećanja $C_{\max}$ simvastatina, te 18%-tnog povećanja AUC i 26%-tnog povećanja $C_{\max}$ kiseline simvastatina. Povećanje izloženosti simvastatinu i kiselini simvastatina ne smatra se klinički značajnim.

Inhibicija BCRP-a kanagliflozinom ne može se isključiti u crijevima te se stoga povišena izloženost može pojaviti za lijekove koje prenosi BCRP, npr. određenim statinima poput rosuvastatina i nekim lijekovima protiv raka.

U ispitivanjima interakcija, kanagliflozin u stanju dinamičke ravnoteže nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku metformina, oralnih kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrol), glibenklamida, paracetamola, hidroklorotiazida ili varfarina.

Interferencija s lijekovima/laboratorijskim pretragama

1,5-AG testovi

Povišena ekskrecije glukoze urinom uz kanagliflozin mogu lažno sniziti razine 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) te mogu mjerenja 1,5-AG učiniti nepouzdanima u procjeni kontrole glikemije. Stoga, 1,5-AG testovi se ne smiju se koristiti u svrhu procjene kontrole glikemije u bolesnika na lijeku Vokanamet. Za detalje, može se preporučiti obraćanje specifičnom proizvođaču 1,5-AG testa.

Metformin

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre radi metformina, djelatne tvari u lijeku Vokanamet (vidjeti dio 4.4). Mora se izbjegavati konzumiranje alkohola i lijekova koji sadrže alkohol.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna primjena kontrastnih sredstava na bazi joda u radiološkim pretragama može uzrokovati zatajenje bubrega, rezultirajući nakupljanjem metformina i rizikom za laktacidozu. Stoga se primjena lijeka Vokanamet mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kationski lijekovi

Kationski lijekovi koji se eliminiraju putem bubrežne tubularne sekrecije (npr. cimetidin) mogu stupiti u interakciju s metforminom natječući se za zajedničke transportne sustave u bubregu. Ispitivanje koje je provedeno u sedam normalnih zdravih dobrovoljaca pokazalo je da je cimetidin od 400 mg dva puta

na dan, povisio AUC metformina za 50%, a C_{max} za 81%. Stoga, kada se istodobno primjenjuju kationski lijekovi koji se eliminiraju bubrežnom tubularnom sekrecijom, u obzir se mora uzeti strogi nadzor kontrole glikemije, prilagodba doze unutar preporučenog doziranja i promjene u liječenju dijabetesa (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Kombinacije čija primjena zahtijeva mjere opreza

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s lijekom Vokanamet, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Glukokortikoidi (primijenjeni sistemski ili lokalno), beta-2-agonisti i diuretici imaju intrinzičnu hiperglikemijsku aktivnost. Bolesnika se o tome mora obavijestiti, te mu češće nadzirati glukozu u krvi, naročito na početku liječenja takvim lijekovima. Po potrebi, doza lijeka za snižavanje glukoze mora se prilagoditi tijekom liječenja drugim lijekovima, te po prestanku njihovog uzimanja.

Zbog potencijala za sniženje bubrežne funkcije, diuretici (naročito diuretici Henleove petlje) mogu povećati rizik za nastanak laktacidoze povezane s metforminom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni kanagliflozina samog ili lijeka Vokanamet u trudnica. Ispitivanja kanagliflozina na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Opsežni podaci o primjeni metformina u trudnica (više od 1000 izloženih ishoda) iz kohortnog ispitivanja temeljenog na registru i objavljenih podataka (metaanalize, klinička ispitivanja i registri) ne ukazuju na povećani rizik kongenitalnih malformacija. Ispitivanja metformina na životinjama ne ukazuju na štetne učinke vezano uz trudnoću, embrijski ili fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Vokanamet se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Liječenje lijekom Vokanamet mora se prekinuti ako se ustanovi trudnoća.

Dojenje

Nisu provedena ispitivanja na životinjama u fazi laktacije s kombinacijom djelatnih tvari u lijeku Vokanamet. Nije poznato izlučuju li se kanagliflozin i/ili njegovi metaboliti majčinim mlijekom u ljudi. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se kanagliflozin/metaboliti izlučuju u mlijeko, kao i farmakološki posredovani učinci u dojene mladunčadi i mladih štakora izloženih kanagliflozinu (vidjeti dio 5.3). Metformin se u maloj količini izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Rizik za novorođenče/dojenče ne može se isključiti. Vokanamet se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Djelovanje lijeka Vokanamet na plodnost u ljudi nije ispitano. U ispitivanjima na životinjama nije zamijećeno djelovanje kanagliflozina ili metformina na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vokanamet ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kada se Vokanamet uzima kao dodatna terapija uz inzulin ili inzulinski sekretagog, bolesnike se mora upozoriti na rizik pojave hipoglikemije i na povišeni rizik za pojavu nuspojava povezanih s deplecijom volumena, poput posturalne omaglice (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Kanagliflozin

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost kanagliflozina ocijenjena je u 22 645 bolesnika s dijabetesom tipa 2, uključujući 16 334 bolesnika kod kojih se ocjenjivao kanagliflozin u kombinaciji s metforminom. Dodatno, provedeno je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze II s doziranjem dva puta na dan, u trajanju od 18 tjedana (kanagliflozin od 50 mg ili 150 mg kao dodatno liječenje s metforminom od 500 mg) s 279 bolesnika od kojih je 186 bolesnika bilo liječeno kanagliflozinom kao dodatnom terapijom uz liječenje metforminom.

Primarna procjena sigurnosti i podnošljivosti provedena analizom objedinjenih podataka (n = 2313) iz četiri 26-tjedna placebom kontrolirana klinička ispitivanja (monoterapija i dodatna terapija s metforminom, metforminom i sulfonilurejom, i metforminom i pioglitazonom). Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom, vulvovaginalna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava, poliurija ili polakizurija (tj. učestalo mokrenje). Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja kod $\geq 0,5\%$ svih bolesnika liječenih kanagliflozinom u ovim ispitivanjima bile su vulvovaginalna kandidijaza (0,7% ženskih bolesnika) i balanitis ili balanopostitis (0,5% muških bolesnika). Dodatne analize sigurnosti (uključujući dugotrajne podatke) iz podataka cijelog programa za kanagliflozin (placebo i aktivno kontrolirana ispitivanja) bila su provedena radi procjene prijavljenih štetnih događaja da bi se prepoznale nuspojave (vidjeti tablicu 2) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u tablici 2 temelje se na analizi objedinjenih podataka iz placebom i aktivnim lijekom kontroliranih ispitivanja koja su opisana iznad. Nuspojave prijavljene tijekom primjene kanagliflozina nakon stavljanja u promet u svijetu su također uključene u ovu tablicu. Niže navedene nuspojave, poredane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti su definirane prema sljedećem sporazumu: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebom^e i aktivnim lijekom kontroliranih ispitivanja^e i iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i>	
vrlo često	Vulvovaginalna kandidijaza ^{b,j}
često	Balanitis ili balanopostitis ^{b,k} , infekcija mokraćnog sustava ^c (pielonefritis i urosepsa prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet)
nepoznato	Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena) ^d
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
rijetko	Anafilaktička reakcija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
vrlo često	Hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom ^c
manje često	Dehidracija ^a

rijetko	Dijabetička ketoacidoza ^b
Poremećaji živčanog sustava	
manje često	Posturalna omaglica ^a , sinkopa ^a
Krvožilni poremećaji	
manje često	Hipotenzija ^a , ortostatska hipotenzija ^a
Poremećaji probavnog sustava	
često	Konstipacija, žeđ ^f , mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
manje često	Fotosenzibilnost, osip ^g , urtikarija
rijetko	Angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
manje često	Fraktura kostiju ^h
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često	Poliurija ili polakizurija ⁱ
manje često	Zatajenje bubrega (većinom u kontekstu deplecije volumena)
Pretrage	
često	Dislipidemija ^l , povišen hematokrit ^{b,m}
manje često	Povišen kreatinin u krvi ^{b,n} , povišena ureja u krvi ^{b,o} , povišen kalij u krvi ^{b,p} , povišeni fosfati u krvi ^q
Operativni i medicinski postupci	
manje često	Amputacije donjih udova (većinom amputacije nožnog prsta i amputacije srednjeg dijela stopala) naročito u bolesnika s visokim rizikom za bolesti srca ^b

^a Povezano s deplecijom volumena; vidjeti dio 4.4 i opis nuspojave u nastavku.

^b Vidjeti dio 4.4 i opis nuspojave u nastavku.

^c Vidjeti opis nuspojave u nastavku.

^d Vidjeti dio 4.4.

^e Profili sigurnosnih podataka iz individualnih pivotalnih ispitivanja (uključujući ispitivanja u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega; u starijih bolesnika ≥ 55 godina starosti do ≤ 80 godina starosti); u bolesnika s povećanim KV i bubrežnim rizikom) općenito su u skladu s nuspojavama identificiranim u ovoj tablici.

^f Žeđ uključuje pojmove žeđ, suha usta i polidipsija.

^g Osip uključuje pojmove eritemni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip, pustularni osip i vezikularni osip.

^h Povezano s frakturom kostiju; vidjeti opis nuspojave u nastavku.

ⁱ Poliurija ili polakizurija uključuju termine poliurija, polakizurija, žurno mokrenje, nokturija i povećano stvaranje mokraće.

^j Vulvovaginalna kandidijaza uključuje termine vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginalna gljivična infekcija, vulvovaginitis, vaginalna infekcija, vulvitis i genitalna gljivična infekcija.

^k Balanitis ili balanopostitis uključuju termine balanitis, balanopostitis, balanitis uzrokovan kandidom i genitalna gljivična infekcija.

^l Srednji postotak porasta u odnosu na početnu vrijednost za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg *naspram* placeba, bio je za ukupni kolesterol 3,4% i 5,2% *naspram* 0,9%; HDL kolesterol 9,4% i 10,3% *naspram* 4,0%; LDL kolesterol 5,7% i 9,3% *naspram* 1,3%; ne HDL kolesterol 2,2% i 4,4% *naspram* 0,7%; trigliceride 2,4% i 0,0% *naspram* 7,6%.

^m Srednje vrijednosti promjene hematokrita u odnosu na početnu bila je 2,4% i 2,5% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg u usporedbi s 0,0% za placebo.

ⁿ Srednje vrijednosti postotka promjene kreatinina u odnosu na početnu bila je 2,8% i 4,0% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg u usporedbi s 1,5% za placebo.

^o Srednje vrijednosti postotka promjene ureje u krvi u odnosu na početnu bila je 17,1% i 18,0% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg u usporedbi s 2,7% za placebo.

^p Srednje vrijednosti postotka promjene kalija u krvi u odnosu na početnu bila je 0,5% i 1,0% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg u usporedbi s 0,6% za placebo.

^q Srednje vrijednosti postotka promjene fosfata u krvi u odnosu na početnu bila je 3,6% i 5,1% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg u usporedbi s 1,5% za placebo.

Opis odabranih nuspojava

Amputacija donjih ekstremiteta

U bolesnika s dijabetesom tipa 2 koji su imali potvrđenu kardiovaskularnu bolest ili najmanje dva faktora rizika za kardiovaskularnu bolest kanagliflozin je bio povezan s povećanim rizikom od amputacije donjih ekstremiteta, što je primijećeno u integriranom programu ispitivanja CANVAS, koji se sastojao od ispitivanja CANVAS i CANVAS-R – dvaju velikih, dugoročnih, randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja u kojima su se ocjenjivala 10 134 bolesnika. Taj je nesrazmjer zabilježen već u prvih 26 tjedana liječenja. U sklopu ispitivanja CANVAS i CANVAS-R bolesnici su bili praćeni tijekom prosječnog razdoblja od 5,7 godina odnosno 2,1 godine. Neovisno o tome jesu li primali kanagliflozin ili placebo, rizik od amputacije bio je najveći u bolesnika koji su na početku ispitivanja u anamnezi već imali amputaciju, perifernu vaskularnu bolest i neuropatiju. Rizik od amputacije donjih ekstremiteta nije ovisio o dozi. Rezultati analize podataka o amputacijama iz integriranog programa ispitivanja CANVAS prikazani su u tablici 3.

U dugoročnom ispitivanju bubrežnih ishoda koje je obuhvatilo 4397 bolesnika s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom bubrežnom bolešću nije bilo razlike u riziku od amputacija donjih ekstremiteta kod primjene kanagliflozina u dozi od 100 mg u odnosu na placebo (1,2 naspram 1,1 događaj na 100 bolesnik-godina [HR: 1,11; 95% CI: 0,79; 1,56]) (vidjeti dio 4.4). U drugim ispitivanjima kanagliflozina kod dijabetesa tipa 2, u koja je bila uključena opća populacija bolesnika s dijabetesom od 8114 bolesnika, nije opažena razlika u riziku od amputacije donjih ekstremiteta u odnosu na kontrolnu skupinu.

Tablica 3: Analiza objedinjenih podataka o amputacijama iz ispitivanja CANVAS i CANVAS-R

	Placebo N = 4344	Kanagliflozin N = 5790
Ukupan broj ispitanika s događajima, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Stopa incidencije (na 100 bolesnik-godina)	0,34	0,63
HR (95% CI) u odnosu na placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Manja amputacija, n (%) [*]	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Veća amputacija, n (%) [†]	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Napomena: Incidencija se temelji na broju bolesnika s najmanje jednom amputacijom, a ne na ukupnom broju amputacija. Trajanje praćenja bolesnika računalo se od 1. dana ispitivanja do datuma prve amputacije. U nekih je bolesnika provedeno više od jedne amputacije. Postotak manjih i većih amputacija temelji se na amputaciji najviše razine u pojedinog bolesnika.

* Nožni prst i srednji dio stopala

† Gležanj, potkoljenica i natkoljenica

Unutar programa ispitivanja CANVAS, u obje su liječene skupine, među ispitanicima podvrgnutima amputaciji, najčešće bile amputacije nožnog prsta i amputacije srednjeg dijela stopala (71%) (vidjeti tablicu 3). Višestruke amputacije (u nekim slučajevima provedene na oba donja ekstremiteta) nisu bile česte i njihov je udio bio sličan u obje liječene skupine.

U obje su liječene skupine najčešći medicinski događaji koji su zahtijevali amputaciju bili infekcije donjih ekstremiteta, dijabetički ulkusi na stopalima, bolest perifernih arterija i gangrena (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave povezane s deplecijom volumena

U analizi objedinjenih podataka iz četiri 26-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja incidencija svih nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija, dehidracija i sinkopa) bila je 1,2% za kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan, 1,3% za

kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan i 1,1% za placebo. Incidencija uz liječenje kanagliflozinom u dva aktivno kontrolirana ispitivanja bila je slična komparatorima.

U jednom od ciljanih dugoročnih kardiovaskularnih ispitivanja (CANVAS), u kojem su bolesnici općenito bili stariji i imali su veću stopu komplikacija dijabetesa, stopa incidencije nuspojava povezanih s deplecijom volumena bila je 2,3 događaja na 100 bolesnik-godina uz kanagliflozin od 100 mg, 2,9 događaja na 100 bolesnik-godina s kanagliflozinom od 300 mg i 1,9 događaja na 100 bolesnik-godina uz placebo.

U svrhu procjene faktora rizika za te nuspojave, provedena je veća analiza objedinjenih podataka (N = 12 441) bolesnika iz 13 kontroliranih ispitivanja faze 3 i faze 4 uključujući obje doze kanagliflozina. U ovoj objedinjenoj analizi, bolesnici na diureticima Henleove petlje, bolesnici s početnom vrijednosti eGFR 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² i bolesnici starosti ≥ 75 godina imali su općenito veće incidencije ovih nuspojava. Za bolesnike na diureticima Henleove petlje, stope incidencije bile su 5,0 i 5,7 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti uz kanagliflozin od 100 mg odnosno uz kanagliflozin od 300 mg u usporedbi s 4,1 događajem na 100 bolesnik-godina izloženosti u kontrolnoj skupini. Za bolesnike s početnom vrijednosti eGFR 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² stope incidencije bile su 5,2 i 5,4 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti uz kanagliflozin od 100 mg odnosno kanagliflozin od 300 mg u usporedbi s 3,1 događajem na 100 bolesnik-godina izloženosti u kontrolnoj skupini. U bolesnika starosti ≥ 75 godina stope incidencije bile su 5,3 i 6,1 događaj na 100 bolesnik-godina izloženosti uz kanagliflozin od 100 mg odnosno kanagliflozin od 300 mg u usporedbi s 2,4 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti u kontrolnoj skupini (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U ciljanom kardiovaskularnom ispitivanju i većoj analizi objedinjenih podataka, kao i u posebnom ispitivanju bubrežnih ishoda, prekidi liječenja zbog nuspojava povezanih s deplecijom volumena i zbog ozbiljnih nuspojava povezanih s deplecijom volumena, nisu povećani uz kanagliflozin.

Hipoglikemija uz dodatnu terapiju s inzulinom ili inzulinskim sekretagogima

Među liječenim skupinama uključujući placebo, učestalost hipoglikemije bila je niska (prilžno 4%), u monoterapiji ili u dodatnoj terapiji uz metformin. U slučaju kad je kanagliflozin dodan uz terapiju inzulinom, primijećena je hipoglikemija u 49,3%; 48,2% i 36,8% bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput na dan, kanagliflozinom od 300 mg jedanput na dan odnosno placebo, a teška hipoglikemija javila se u 1,8%; 2,7% i 2,5% bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput dnevno, kanagliflozinom od 300 mg odnosno placebo. U slučaju kad je kanagliflozin dodan uz terapiju sulfonilurejom, hipoglikemija je primijećena u 4,1%; 12,5% i 5,8% bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput dnevno, kanagliflozinom od 300 mg jedanput dnevno, odnosno placebo (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Genitalne gljivične infekcije

Vulvovaginalna kandidijaza (uključujući vulvovaginitis i vulvovaginalnu gljivičnu infekciju) bila je prijavljena u 10,4% i 11,4% ženskih bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput dnevno odnosno kanagliflozinom od 300 mg jedanput dnevno, u usporedbi s 3,2% u ženskih bolesnika liječenih placebo. Većina prijavljenih vulvovaginalnih kandidijaza pojavila se tijekom prva četiri mjeseca liječenja kanagliflozinom. Među ženskim bolesnicima koje uzimaju kanagliflozin; 2,3% je doživjelo više od jedne infekcije. Ukupno, 0,7% svih ženskih bolesnika prekinulo je uzimanje kanagliflozina zbog vulvovaginalnih kandidijaza (vidjeti dio 4.4). U programu ispitivanja CANVAS, medijan trajanja infekcije je bio duži u skupini s kanagliflozinom u odnosu na skupinu s placebo.

Stopa kandidnog balanitisa ili balanopostitisa u muškaraca iznosila je 2,98 i 0,79 događaja na 100 bolesnik-godina uz kanagliflozin odnosno placebo. Među muškarcima koji su uzimali kanagliflozin, njih 2,4% imalo je više od jedne infekcije. Stopa prekida liječenja kanagliflozinom zbog kandidnog balanitisa ili balanopostitisa u muškaraca iznosila je 0,37 događaja na 100 bolesnik-godina. Stopa prijavljenih slučajeva fimoze iznosila je 0,39 i 0,07 događaja na 100 bolesnik-godina uz

kanagliflozin odnosno placebo. Stopa obrezivanja iznosila je 0,31 i 0,09 događaja na 100 bolesnik-godina uz kanagliflozin odnosno placebo (vidjeti dio 4.4).

Infekcije mokraćnog sustava

U kliničkim ispitivanjima infekcije mokraćnog sustava bile su češće prijavljene za kanagliflozin od 100 mg i 300 mg jedanput dnevno (5,9% odnosno 4,3%) u usporedbi s 4,0% s placebo. Većina infekcija bile su blage do umjerene bez povećanja pojave ozbiljnih nuspojava. U ovim ispitivanjima, ispitanici su odgovorili na standardna liječenja nastavljajući liječenje kanagliflozinom.

Međutim, slučajevi kompliciranih infekcija mokraćnog sustava uključujući pijelonefritis i urosepsu koji su bili prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih s kanagliflozinom, često su doveli do prekida liječenja.

Frakture kostiju

U kardiovaskularnom ispitivanju (CANVAS) s 4327 liječenih ispitanika koji su imali potvrđenu kardiovaskularnu bolest ili najmanje dva faktora rizika za kardiovaskularnu bolest, stope incidencije svih ocijenjenih fraktura kostiju bile su 1,6, 1,8 i 1,1 na 100 bolesnik-godina praćenja uz kanagliflozin od 100 mg, kanagliflozin od 300 mg odnosno placebo, a nesrazmjer u stopi fraktura prvobitno je opažen tijekom prvih 26 tjedana liječenja.

U drugim dvama dugoročnim ispitivanjima i ispitivanjima provedenima u općoj populaciji osoba s dijabetesom nije opažena razlika u riziku od fraktura između bolesnika koji su primali kanagliflozin i kontrolne skupine. U drugom kardiovaskularnom ispitivanju (CANVAS-R) s 5807 liječenih ispitanika koji su imali potvrđenu kardiovaskularnu bolest ili najmanje dva faktora rizika za kardiovaskularnu bolest, stope incidencije svih ocijenjenih fraktura kostiju iznosile su 1,1 i 1,3 događaja na 100 bolesnik-godina praćenja uz kanagliflozin odnosno placebo.

U dugoročnom ispitivanju bubrežnih ishoda koje je obuhvatilo 4397 liječenih ispitanika s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom bubrežnom bolešću, stopa incidencije svih ocijenjenih fraktura kostiju iznosila je 1,2 događaja na 100 bolesnik-godina praćenja i u skupini koja je primala kanagliflozin u dozi od 100 mg i u onoj koja je primala placebo. U drugim ispitivanjima dijabetesa tipa 2 s kanagliflozinom, koja su uključila opću populaciju s dijabetesom od 7729 bolesnika i u kojima su se ocjenjivale frakture kostiju, stope incidencije svih ocijenjenih fraktura kostiju iznosile su 1,2 i 1,1 događaj na 100 bolesnik-godina praćenja uz kanagliflozin odnosno placebo. Nakon 104 tjedna liječenja, kanagliflozin nije štetno utjecao na mineralnu gustoću kostiju.

Posebne populacije

Starije osobe

Analizom objedinjenih podataka 13 placebo kontroliranih i aktivno kontroliranih ispitivanja, sigurnosni profil kanagliflozina u starijih bolesnika općenito je u skladu s onim u mlađih bolesnika. Bolesnici starosti ≥ 75 godina imali su veću incidenciju nuspojava povezanih s deplecijom volumena (poput posturalne omaglice, ortostatske hipotenzije, hipotenzije) uz stope incidencije od 5,3; 6,1 i 2,4 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti u bolesnika koji su primali kanagliflozin od 100 mg jedanput dnevno i kanagliflozin od 300 mg jedanput dnevno, odnosno u kontrolnoj skupini. Uz kanagliflozin od 100 mg i kanagliflozin od 300 mg prijavljena su sniženja eGFR ($-3,4$ odnosno $-4,7$ ml/min/1,73 m²) u odnosu na kontrolnu skupinu ($-4,2$ ml/min/1,73 m²). Srednja vrijednost eGFR na početku ispitivanja iznosila je 62,5, 64,7 i 63,5 ml/min/1,73 m² u skupini koja je primala kanagliflozin od 100 mg i kanagliflozin od 300 mg, odnosno u kontrolnoj skupini (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrega

Bolesnici s početnom vrijednosti eGFR < 60 ml/min/1,73 m² imali su veću incidenciju nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija) uz

kanagliflozin od 100 mg, kanagliflozin od 300 mg, odnosno placebo, sa stopama incidencije od 5,3; 5,1 i 3,1 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ukupna stopa incidencije povišenog kalija u serumu bila je viša u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega uz kanagliflozin od 100 mg, kanagliflozin od 300 mg, odnosno placebo, sa stopama incidencije od 4,9, 6,1 odnosno 5,4 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti. Općenito, povišenja su bila prolazna i nisu zahtijevala posebno liječenje.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega povišenja kreatinina u serumu za 9,2 $\mu\text{mol/l}$ i BUN-a za približno 1,0 mmol/l primijećena su kod primjene obje doze kanagliflozina. Stope incidencije većih smanjenja eGFR ($> 30\%$) u bilo kojem trenutku tijekom liječenja kanagliflozinom od 100 mg, kanagliflozinom od 300 mg, odnosno placebo iznosile su 7,3, 8,1 odnosno 6,5 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti. Prilikom zadnje ocjene nakon početka ispitivanja, stope incidencije takvih smanjenja iznosile su 3,3 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti u bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg, 2,7 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti u onih liječenih kanagliflozinom od 300 mg i 3,7 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti u onih koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika liječenih kanagliflozinom najprije je zabilježen pad srednje vrijednosti eGFR, neovisno o njegovoj vrijednosti na početku ispitivanja. Nakon toga se eGFR održao na istoj razini ili se postupno povećavao s nastavkom liječenja. Nakon prekida liječenja srednja vrijednost eGFR vratila se na početnu razinu, što ukazuje na to da promjene hemodinamike možda igraju ulogu u tim promjenama bubrežne funkcije.

Metformin

Tablica 4 prikazuje nuspojave, prema SOC-u i kategoriji učestalosti, prijavljene u bolesnika koji su primili metformin u monoterapiji, i koje nisu bile zabilježene u bolesnika koji su primili kanagliflozin. Kategorije učestalosti temeljene su na informacijama koje su dostupne u sažetku opisa svojstava lijeka za metformin.

Tablica 4: Učestalost nuspojava metformina koje su identificirane u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
Učestalost	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	Snižene razine/nedostatak vitamina B ₁₂ ^a
vrlo rijetko	Laktacidoza
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
često	Poremećaj okusa
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	Gastrointestinalni simptomi ^b
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
vrlo rijetko	Eritem, pruritus, urtikarija
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
vrlo rijetko	Abnormalan nalaz testova jetrene funkcije, hepatitis

^a Metformin može često sniziti razine vitamina B₁₂ u serumu, što može dovesti do klinički značajnog nedostatka vitamina B₁₂ (npr. megaloblastične anemije). Rizik od nastanka niskih razina vitamina B₁₂ povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s čimbenicima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B₁₂. Preporučeno je periodično praćenje vitamina B₁₂ u takvih bolesnika.

^b Gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u abdomenu i gubitka apetita najčešće su se pojavili tijekom uvođenja lijeka te su se u većini slučajeva spontano povukli.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Kanagliflozin

Pojedinačne doze do 1600 mg kanagliflozina u zdravih ispitanika i kanagliflozina od 300 mg dva puta na dan, tijekom 12 tjedana u bolesnika s dijabetesom tipa 2, općenito su bile dobro podnošene.

Metformin

Hipoglikemija nije zabilježena s metforminkloridom u dozama do 85 g; iako se u takvim uvjetima pojavila laktacidoza. Predoziranje visokim dozama metformina ili istodobno prisutni rizici mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je medicinski hitno stanje i mora se liječiti u bolnici. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

Liječenje

U slučaju predoziranja lijekom Vokanamet, opravdano je primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. ukloniti neapsorbirani lijek iz gastrointestinalnog trakta, vršiti klinički nadzor, te po potrebi uvesti kliničke mjere što ovisi o bolesnikovom kliničkom statusu. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza. Kanagliflozin se zanemarivo uklonio tijekom 4-satne hemodijalize. Ne očekuje se da će se kanagliflozin odstranjivati putem peritonealne dijalize.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje dijabetesa, kombinacije antidijabetika. ATK oznaka: A10BD16.

Mehanizam djelovanja

Vokanamet je kombinacija dva oralna lijeka koji snižavaju glukozu s različitim i komplementarnim mehanizmima djelovanja, radi poboljšanja kontrole glikemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2: kanagliflozina, inhibitora SGLT2 transportera i metforminklorida, pripadnika skupine bigvanidina.

Kanagliflozin

SGLT2 transporter, eksprimiran u proksimalnim bubrežnim tubulima, odgovoran je za glavnu reapsorpciju filtrirane glukoze iz tubularnog lumena. Pokazalo se da bolesnici s dijabetesom imaju povišenu reapsorpciju glukoze u bubrezima što može doprinijeti trajno povišenim koncentracijama šećera u krvi. Kanagliflozin je oralno aktivan inhibitor SGLT2. Inhibirajući SGLT2, kanagliflozin smanjuje reapsorpciju filtrirane glukoze i smanjuje prag bubrega za glukozu (RT_G), na taj način povišuje izlučivanje glukoze urinom, smanjujući povišene koncentracije glukoze u plazmi putem ovog o inzulinu neovisnog mehanizma u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Povišeno izlučivanje glukoze urinom putem SGLT2 inhibicije također rezultira osmotskom diurezom, s diuretskim učinkom koji dovodi do smanjenja sistoličkog krvnog tlaka; povišenje izlučivanja glukoze urinom rezultira gubitkom kalorija i zbog toga smanjenjem tjelesne težine, kako je bilo pokazano u ispitivanjima s bolesnicima s dijabetesom tipa 2.

Djelovanje kanagliflozina na povišenje izlučivanja glukoze urinom izravno smanjujući glukozu u plazmi neovisno je o inzulinu. U kliničkim ispitivanjima s kanagliflozinom primijećeno je poboljšanje u modelu procjene homeostaze za funkciju beta-stanica (HOMA beta-stanica) i poboljšani odgovor sekrecije inzulina iz beta-stanica na mješoviti obrok kao poticaj.

U ispitivanjima faze 3, primjena kanagliflozina od 300 mg jedanput na dan prije jela, dovela je do većeg smanjenja ekscurzije postprandijalne glukoze, nego što je primijećeno s dozom od 100 mg jedanput na dan. Ovaj učinak pri dozi od 300 mg kanagliflozina može djelomično biti uzrokovan lokalnom inhibicijom crijevnog SGLT1 (važan crijevni transporter glukoze), vezano uz prolazno visoke koncentracije kanagliflozina u crijevnom lumenu prije apsorpcije lijeka (kanagliflozin je niskopotentni inhibitor SGLT1 transportera). Ispitivanja nisu pokazala malapsorpciju glukoze s kanagliflozinom.

Metformin

Metformin je bigvanidin, s antihiperglikemijskim učincima, koji snižava i bazalnu i postprandijalnu glukozu u plazmi. Ne stimulira sekreciju inzulina, stoga ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:

- snižavajući stvaranje glukoze u jetri inhibirajući glukoneogenezu i glikogenolizu
- u mišiću, povećavajući osjetljivost na inzulin, poboljšavajući periferno preuzimanje i iskorištenost glukoze
- odgađajući intestinalnu apsorpciju glukoze.

Metformin stimulira unutarstaničnu sintezu glikogena djelujući na glikogen sintazu. Metformin povećava transportni kapacitet transportera glukoze u membrani, GLUT-1 i GLUT-4.

U ljudi, neovisno o svom djelovanju na glikemiju, metformin ima povoljne učinke na metabolizam lipida. Ovo se pokazalo pri terapijskim dozama u kontroliranim srednjim ili dugoročnim kliničkim ispitivanjima: metformin snižava ukupni kolesterol, LDL-C i razine triglicerida.

Farmakodinamički učinci kanagliflozina

Nakon pojedinačnih i višekratnih oralnih doza kanagliflozina, kod bolesnika s dijabetesom tipa 2, primijećena su o dozi ovisna smanjenja RT_G i povišenja izlučivanja glukoze urinom. Od početne vrijednosti RT_G od oko 13 mmol/l, maksimalna supresija 24-satne srednje vrijednosti RT_G primijećena je s dnevnom dozom od 300 mg na oko 4 mmol/l do 5 mmol/l u bolesnika s dijabetesom tipa 2 u ispitivanjima faze 1, što upućuje na nizak rizik hipoglikemije uzrokovane terapijom. Smanjenja RT_G dovela su do povišenog izlučivanja glukoze urinom u ispitanika s dijabetesom tipa 2 liječenih bilo sa 100 mg ili 300 mg kanagliflozina jednom dnevno u rasponu od 77 g/dan do 119 g/dan kroz ispitivanja faze 1; uočeno izlučivanje glukoze urinom predstavlja gubitak od 308 kcal/dan do 476 kcal/dan. Smanjenja RT_G i povišenja izlučivanja glukoze urinom zadržala su se kroz 26-tjedno razdoblje doziranja u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Uočeno je da su umjerena povišenja (uglavnom < 400 ml do 500 ml) u dnevnom volumenu mokraće smanjena kroz nekoliko dana doziranja. Kanagliflozin je prolazno povisio izlučivanje mokraćne kiseline mokraćom (povišeno za 19% u usporedbi s početnom vrijednošću 1. dana, smanjujući se na 6% 2. dana i 1% 13. dana). To je bilo praćeno postojećim smanjenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu za približno 20%.

U ispitivanju jedne doze u bolesnika s dijabetesom tipa 2, liječenje s 300 mg prije mješovitog obroka odgodilo je apsorpciju glukoze u crijevima, te je smanjilo postprandijalnu glukozu i kroz bubrežni i kroz ne-bubrežni mehanizam.

Klinička djelotvornost i sigurnost

I poboljšanje regulacije glikemije i smanjenje pobola i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti sastavni su dijelovi liječenja dijabetesa tipa 2.

Istovremena primjena kanagliflozina i metformina bila je ispitana u bolesnika s dijabetesom tipa 2, koji nisu prikladno kontrolirani samo metforminom ili u kombinaciji s drugim lijekovima koji snižavaju glukozu.

Nisu provedena klinička ispitivanja djelotvornosti s lijekom Vokanamet; međutim, u zdravih ispitanika pokazana je bioekvivalencija lijeka Vokanamet u odnosu na kanagliflozin i metformin koji su istodobno primijenjeni u pojedinačnim tabletama.

Kanagliflozin

Glikemijska djelotvornost i sigurnost

Ukupno 10 501 bolesnik s dijabetesom tipa 2 sudjelovao je u deset dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti koja su provedena radi procjene učinka kanagliflozina na regulaciju glikemije, uključujući 5151 bolesnika liječenog kanagliflozinom u kombinaciji s metforminom. Raspodjela po rasama bolesnika koji su primili kanagliflozin bila je 72% bijelaca, 16% azijata, 5% crnaca i 8% ostalih skupina. 17% bolesnika bilo je hispano porijekla. 58% bolesnika bili su muškarci. Bolesnici su imali ukupnu srednju vrijednost dobi 59,5 godina (raspon 21 godina do 96 godina), s 3135 bolesnika starosti ≥ 65 godina i 513 bolesnika starosti ≥ 75 godina. 58% bolesnika imalo je indeks tjelesne težine (BMI) ≥ 30 kg/m². U kliničkom razvojnom programu bilo je procijenjeno 1085 bolesnika s početnom vrijednosti eGFR 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m².

Placebom kontrolirana ispitivanja

Kanagliflozin je ispitivan kao dvojna terapija s metforminom, dvojna terapija sa sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i pioglitazonom te kao dodatna terapija s inzulinom i kao monoterapija (tablica 5). Općenito, kanagliflozin je imao klinički i statistički značajne ($p < 0,001$) rezultate u odnosu na placebo u regulaciji glikemije, uključujući HbA_{1c}, postotak bolesnika koji su postigli glikozilirani hemoglobin (HbA_{1c}) $< 7\%$, promjenu u odnosu na početnu vrijednost glukoze u plazmi natašte (FPG) i 2-satne postprandijalne glukoze (PPG). Dodatno, u odnosu na placebo uočena su smanjenja tjelesne težine i sistoličkog krvnog tlaka.

Nadalje, kanagliflozin je ispitivan kao trojna terapija s metforminom i sitagliptinom i doziran je u režimu titriranja, uz korištenje početne doze od 100 mg uz titraciju do 300 mg već i do 6. tjedna u bolesnika kojima je potrebna dodatna kontrola glikemije, koji imaju prikladan eGFR i koji su podnosili kanagliflozin od 100 mg (tablica 5). Kanagliflozin doziran u režimu titriranja proizveo je klinički i statistički značajne ($p < 0,001$) rezultate kontrole glikemije u odnosu na placebo, uključujući HbA_{1c} i promjenu u odnosu na početnu vrijednost glukoze u plazmi natašte (FPG), i statistički značajno ($p < 0,01$) poboljšanje postotka bolesnika koji su postigli HbA_{1c} $< 7\%$. Dodatno, bila su zapažena smanjenja tjelesne težine i sistoličkog krvnog tlaka u odnosu na placebo.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti iz placebo-kontroliranih kliničkih ispitivanja^a

Dvojna terapija s metforminom (26 tjedana)			
	Kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA _{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,94	7,95	7,96
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,79	-0,94	-0,17
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA _{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	88,7	85,4	86,7

% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-3,7	-4,2	-1,2
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/P ^c
Trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom (26 tjedana)			
	Kanagliflozin + metformin i sulfonilureja		Placebo + metformin i sulfonilureja (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA _{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,13	8,13	8,12
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,85	-1,06	-0,13
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA _{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	93,5	93,5	90,8
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,1	-2,6	-0,7
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/P ^c
Dodatna terapija s inzulinom ^d (18 tjedana)			
	Kanagliflozin + inzulin		Placebo + inzulin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA _{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,33	8,27	8,20
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,63	-0,72	0,01
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA _{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	96,9	96,7	97,7
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-1,8	-2,3	0,1
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/P ^c
Trojna terapija s metforminom i sitagliptinom ^e (26 tjedana)			
	Kanagliflozin + metformin i sitagliptin ^g (N = 107)		Placebo + metformin i sitagliptin (N = 106)
HbA _{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,53		8,38
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,91		-0,01

Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)	
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	32 ^f	12
Glukoza u plazmi natašte (mg/dL)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	186	180
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-30	-3
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-27 ^b (-40; -14)	
Tjelesna težina		
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	93,8	89,9
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-3,4	-1,6
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)	

^a „Intent to treat“ populacija (planirana za liječenje) koristeći posljednje zapažanje u ispitivanju prije hitnog liječenja glikemije drugim lijekovima.

^b $p < 0,001$ u usporedbi s placebom.

^c Nije primjenjivo.

^d Kanagliflozin kao dodatna terapija s inzulinom (sa ili bez drugih lijekova koji snižavaju glukozu).

^e Doza kanagliflozina postupno povećana sa 100 mg na 300 mg

^f $p < 0,01$ u usporedbi s placebom

^g U 90,7% ispitanika u skupini s kanagliflozinom doza je postupno povećana na 300 mg

Dodatno uz ispitivanja prikazana iznad, rezultati glikemijske djelotvornosti uočeni u 18-tjednom podispitivanju dvojne terapije sa sulfonilurejom i 26-tjednom ispitivanju trojne terapije s metforminom i pioglitazonom, općenito su bili usporedivi s onima uočenim u drugim ispitivanjima.

U ciljanom ispitivanju pokazano je da je istovremena primjena kanagliflozina od 50 mg i 150 mg dva puta na dan kao dvojna terapija s metforminom imala klinički i statistički značajne rezultate u odnosu na placebo u kontroli glikemije, uključujući HbA_{1c}, postotak bolesnika koji postižu HbA_{1c} < 7%, promjena od početne vrijednosti FPG, i smanjenja tjelesne težine kao što su prikazani u tablici 6.

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti iz placebom-kontroliranog kliničkog ispitivanja kanagliflozina doziranog dva puta na dan^a

	Kanagliflozin		Placebo (N = 93)
	50 mg dva puta na dan (N = 93)	150 mg dva puta na dan (N = 93)	
HbA _{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,63	7,53	7,66
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,45	-0,61	-0,01
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA _{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	90,59	90,44	90,37

% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,8	-3,2	-0,6
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/P ^c

^a „Intent to treat“ populacija (planirana za liječenje) koristeći posljednje zapažanje u ispitivanju.

^b $p < 0,001$ u usporedbi s placebom.

^c Nije primjenjivo.

^d $p = 0,013$ u usporedbi s placebom.

Aktivno-kontrolirana ispitivanja

Kanagliflozin je bio uspoređen s glimepiridom kao dvojnomo terapijom s metforminom i sa sitagliptinom kao trojnom terapijom s metforminom i sulfonilurejom (tablica 7). Kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan kao dvojna terapija s metforminom izazvao je slična smanjenja HbA_{1c} od početne vrijednosti, a 300 mg je izazvao superiorna ($p < 0,05$) smanjenja HbA_{1c} u usporedbi s glimepiridom, te prema tome pokazao neinferiornost. Niži udio bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput na dan (5,6%) i kanagliflozinom od 300 mg jedanput na dan (4,9%) doživjelo je barem jednu epizodu/događaj hipoglikemije tijekom 52 tjedna liječenja u usporedbi sa skupinom liječenom glimepiridom (34,2%). U ispitivanju u kojem je kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan uspoređen sa sitagliptinom od 100 mg u trojnoj terapiji s metforminom i sulfonilurejom, kanagliflozin je pokazao neinferiornost ($p < 0,05$) i superiornost ($p < 0,05$) smanjenje HbA_{1c} u odnosu na sitagliptin. Incidencija za epizodu/događaj hipoglikemije s kanagliflozinom od 300 mg jedanput na dan i sa sitagliptinom od 100 mg bila je 40,7% odnosno 43,2%. Također su uočena značajna poboljšanja tjelesne težine i smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u usporedbi i s glimepiridom i sa sitagliptinom.

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti iz aktivno-kontroliranih ispitivanja^a

Usporedba s glimepiridom kao dvojnomo terapijom s metforminom (52 tjedna)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrirani) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA _{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,78	7,79	7,83
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-0,82	-0,93	-0,81
Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA _{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	86,8	86,6	86,6
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-4,2	-4,7	1,0
Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/P ^c

Usporedba s sitagliptinom kao trojnom terapijom s metforminom i sulfonilurejom (52 tjedna)		
	Kanagliflozin 300 mg + metformin i sulfonilureja (N = 377)	Sitagliptin 100mg + metformin i sulfonilureja (N = 378)
HbA_{1c} (%)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,12	8,13
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-1,03	-0,66
Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Tjelesna težina		
Početna (srednja) vrijednost u kg	87,6	89,6
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-2,5	0,3
Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/P ^c

^a „Intent to treat“ populacija (planirana za liječenje) koristeći posljednje zapažanje u ispitivanju prije hitnog liječenja glikemije drugim lijekovima.

^b p < 0,05.

^c Nije primjenjivo.

^d p < 0,001.

Kanagliflozin kao inicijalno kombinirano liječenje s metforminom

Kanagliflozin je bio procijenjen u kombinaciji s metforminom kao inicijalno kombinirano liječenje u bolesnika s dijabetesom tipa 2 kod kojih dijeta i vježbanje nisu bili uspješni. Kanagliflozin od 100 mg i kanagliflozin od 300 mg u kombinaciji s metforminom XR rezultirali su statistički značajno većim poboljšanjima HbA_{1c} u usporedbi s istim dozama kanagliflozina samog (100 mg i 300 mg) ili metformina XR samog (tablica 8).

Tablica 8: Rezultati iz 26.-tjednog aktivno kontroliranog kliničkog ispitivanja s kanagliflozinom kao inicijalnom kombiniranom terapijom s metforminom*

Parametar djelotvornosti	Metformin XR (N = 237)	Kanagliflozin 100 mg (N = 237)	Kanagliflozin 300 mg (N = 238)	Kanagliflozin 100 mg + metformin XR (N = 237)	Kanagliflozin 300 mg + metformin XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78

Razlika u odnosu na kanagliflozin od 100 mg (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI) †				-0,40 [‡] (-0,59; -0,21)	
Razlika u odnosu na kanagliflozin od 300 mg (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI) †					-0,36 [‡] (-0,56; -0,17)
Razlika u odnosu na XR metformin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI) †		-0,06 [‡] (-0,26; 0,13)	-0,11 [‡] (-0,31; 0,08)	-0,46 [‡] (-0,66; -0,27)	-0,48 [‡] (-0,67; -0,28)
Postotak bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Tjelesna težina					
Početna vrijednost (srednja vrijednost) u kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Razlika u odnosu na XR metformin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI) †		-0,9 ^{§§} (-1,6; -0,2)	-1,8 [§] (-2,6; -1,1)	-1,4 [‡] (-2,1; -0,6)	-2,1 [‡] (-2,9; -1,4)

* „Intent to treat“ populacija (planirana za liječenje)

† Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za kovarijate uključujući početnu vrijednost i stratifikacijski faktor

‡ Prilagođena p = 0,001

§ Prilagođena p < 0,01

§§ Prilagođena p < 0,05

Posebne populacije

U tri ispitivanja provedena s posebnim populacijama (stariji bolesnici, bolesnici s eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 50 ml/min/1,73 m² i bolesnici s kardiovaskularnom bolešću ili s visokim

rizikom za kardiovaskularne bolesti), kanagliflozin je bolesnicima dodan uz trenutno stabilno liječenje dijabetesa (dijeta, monoterapija ili kombinirano liječenje).

Starije osobe

Ukupno 714 bolesnika starosti ≥ 55 godina do ≤ 80 godina (227 bolesnika starosti 65 godina do < 75 godina i 46 bolesnika starosti 75 godina do ≤ 80 godina) s neprikladnom regulacijom glikemije s dosadašnjom terapijom dijabetesa (lijekovi koji snižavaju glukozu i/ili dijeta i tjelovježba) sudjelovalo je u dvostruko slijepom, placebom-kontroliranom ispitivanju kroz 26 tjedana. Statistički značajne ($p < 0,001$) promjene početne vrijednosti HbA_{1c} u odnosu na placebo od -0,57% i -0,70% uočene su uz 100 mg jedanput na dan odnosno 300 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Bolesnici s eGFR 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m²

U analizi objedinjenih podataka bolesnika ($N = 721$) s početnom vrijednošću eGFR 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m², kanagliflozin je doveo do klinički značajnog smanjenja HbA_{1c} u usporedbi s placebom, s -0,47% za kanagliflozin od 100 mg i -0,52% za kanagliflozin od 300 mg. Bolesnici s početnom vrijednošću eGFR 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² liječeni kanagliflozinom od 100 mg i 300 mg pokazala su srednju vrijednost poboljšanja u postotku promjene tjelesne težine u odnosu na placebo od -1,8% odnosno -2,0%.

Većina bolesnika s početnom vrijednošću eGFR 45 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² bila je na inzulinu i/ili sulfonilureji (85% [614/721]). U skladu s očekivanim porastom hipoglikemije kada se lijek koji nije povezan s hipoglikemijom dodavao na inzulin i/ili sulfonilureju, bilo je zabilježeno povećanje epizoda/događaja hipoglikemije kada je kanagliflozin dodan na inzulin i/ili sulfonilureju (vidjeti dio 4.8).

Glukoza u plazmi natašte

U četiri placebom kontrolirana ispitivanja, liječenje kanagliflozinom kao monoterapijom ili dodatnom terapijom s jednim ili dva oralna lijeka koji snižavaju glukozu rezultiralo je promjenom srednje vrijednosti FPG od početne vrijednosti u odnosu na placebo, od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l za kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan odnosno -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l za kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan. Ova smanjenja održala su se tijekom liječenja, a približile su se maksimalnim nakon prvog dana liječenja.

Postprandijalna glukoza

Uz mješoviti obrok kao poticaj, kanagliflozin kao monoterapija ili dodatna terapija s jednim ili dva oralna lijeka koji snižavaju glukozu, je smanjio postprandijalnu glukozu (PPG) od početne vrijednosti u odnosu na placebo za -1,5 mmol/l do -2,7 mmol/l za kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan odnosno -2,1 mmol/l do -3,5 mmol/l za kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan, zbog smanjenja koncentracija glukoze prije jela i smanjenja ekscurzije postprandijalne glukoze.

Tjelesna težina

Kanagliflozin od 100 mg i 300 mg jedanput na dan kao dodatna dvojna i trojna terapija s metforminom dovela je do statistički značajnog postotka smanjenja tjelesne težine u 26 tjedana, u odnosu na placebo. U dva 52-tjedna aktivno kontrolirana ispitivanja koja su usporedila kanagliflozin s glimepiridom i sitagliptinom, postojane i statistički značajne srednje vrijednosti postotka smanjenja tjelesne težine za kanagliflozin kao dodatne terapije na metformin bile su -4,2% i -4,7% za kanagliflozin od 100 mg, odnosno 300 mg jedanput na dan, u usporedbi s kombinacijom glimepirida i metforminom (1,0%) i -2,5% za kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom u usporedbi sa sitagliptinom u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom (0,3%).

Podskupina bolesnika ($N = 208$) iz dvojne terapije ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom s metforminom u kojem su bili podvrgnuti denzitometriji X-zrakama dualne energije (DXA) i kompjuteriziranoj tomografiji (CT) abdomena za procjenu sastava tijela, pokazao je da se oko dvije

trećine gubitka težine s kanagliflozinom dogodio zbog gubitka mase masnoće uz sličan gubitak visceralne i abdominalne supkutane masnoće. Dvjesto i jedanaest (211) bolesnika iz kliničkih ispitivanja sa starijim bolesnicima sudjelovali su u podispitivanju sastava tijela korištenjem DXA analize sastava tijela. Ono je pokazalo da je približno dvije trećine gubitka težine povezanih s kanagliflozinom u odnosu na placebo bilo uzrokovano gubitkom težine masnoće. Nije bilo značajnih promjena gustoće kostiju trabekularnih i kortikalnih regija.

Krvni tlak

U placebo kontroliranim ispitivanjima liječenje kanagliflozinom od 100 mg i 300 mg dovelo je do srednje vrijednosti smanjenja sistoličkog krvnog tlaka za -3,9 mmHg odnosno -5,3 mmHg u usporedbi s placebo (-0,1 mmHg) i manjeg učinka na dijastolički krvni tlak, za koji je srednja vrijednost promjene uz kanagliflozin od 100 mg i 300 mg iznosila -2,1 mmHg odnosno -2,5 mmHg u usporedbi s placebo (-0,3 mmHg). Nije bilo značajnije promjene srčane frekvencije.

Bolesnici s početnom vrijednošću $HbA_{1c} > 10\%$ i $\leq 12\%$

U podispitivanju provedenom u bolesnika s početnom vrijednošću $HbA_{1c} > 10\%$ i $\leq 12\%$ koji su bili liječeni kanagliflozinom u monoterapiji zabilježeno je smanjenje početne vrijednosti HbA_{1c} (bez prilagodbe za placebo) za -2,13% uz kanagliflozin od 100 mg odnosno -2,56% uz kanagliflozin od 300 mg.

Kardiovaskularni ishodi u ispitivanjima iz programa CANVAS

Učinak kanagliflozina na kardiovaskularne događaje u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2 koji su imali potvrđenu kardiovaskularnu (KV) bolest ili rizik od KVB-a (dva ili više faktora KV rizika) ocjenjivao se u programu ispitivanja CANVAS (analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja CANVAS i CANVAS-R). To su bila multicentrična, multinacionalna, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja s paralelnim skupinama, koja su imala slične uključne i isključne kriterije te slične populacije bolesnika. U programu CANVAS uspoređivao se rizik od velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE), koji se definirao kao kompozitni događaj smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda, kod primjene kanagliflozina i placeba uz osnovne standardne terapije za dijabetes i aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest.

U ispitivanju CANVAS ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 za primanje kanagliflozina od 100 mg, kanagliflozina od 300 mg ili placeba u odgovarajućem obliku. U ispitivanju CANVAS-R ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje kanagliflozina od 100 mg ili placeba u odgovarajućem obliku, uz dopuštenu titraciju doze do 300 mg (ovisno o podnošljivosti i glikemijskim potrebama) nakon 13. tjedna. Istodobno primijenjeni antidijabetici i lijekovi za ateroskleroza mogli su se prilagoditi u skladu sa standardnim liječenjem za te bolesti.

Liječena su ukupno 10 134 bolesnika (4327 u sklopu ispitivanja CANVAS i 5807 u sklopu ispitivanja CANVAS-R; ukupno 4344 bolesnika randomizirana su za placebo, a njih 5790 za kanagliflozin), koja su bila izložena lijeku tijekom srednjeg razdoblja od 149 tjedana (223 tjedna u ispitivanju CANVAS i 94 tjedna u ispitivanju CANVAS-R). Podaci o vitalnom statusu prikupljeni su u 99,6% ispitanika iz oba ispitivanja. Srednja vrijednost dobi iznosila je 63 godine, a 64% ispitanika bili su muškarci. Šezdeset i šest posto ispitanika imalo je dijagnozu kardiovaskularne bolesti u anamnezi, pri čemu je 56% njih u anamnezi imalo koronarnu bolest, 19% cerebrovaskularnu bolest, 21% perifernu vaskularnu bolest, a 14% zatajenje srca.

Srednja vrijednost HbA_{1c} na početku ispitivanja iznosila je 8,2%, a srednja vrijednost trajanja dijabetesa 13,5 godina.

Na početku je ispitivanja bubrežna funkcija bila normalna ili blago oštećena u 80% bolesnika, a umjereno oštećena u njih 20% (srednja vrijednost eGFR: 77 mL/min/1,73 m²). Na početku ispitivanja

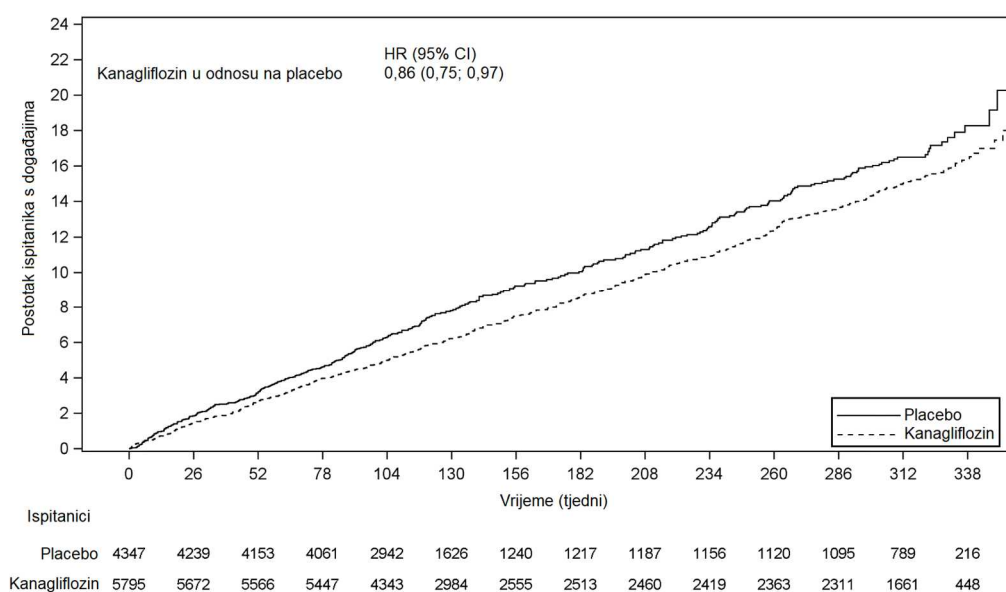
bolesnici su primali jedan ili više antidiijabetika, uključujući metformin (77%), inzulin (50%) i sulfonilureju (43%).

Primarna mjera ishoda u programu CANVAS bila je vrijeme do prvog nastupa MACE događaja. Sekundarne mjere ishoda u sklopu sekvencijskog uvjetnog testiranja hipoteze bile su smrt zbog bilo kojeg uzroka i smrt zbog kardiovaskularnog uzroka.

Bolesnici u objedinjenim skupinama liječenima kanagliflozinom (analiza objedinjenih podataka za kanagliflozin od 100 mg, kanagliflozin od 300 mg i kanagliflozin titriran od 100 mg do 300 mg) imali su nižu stopu MACE događaja u usporedbi s placebo: 2,69 naspram 3,15 bolesnika na 100 bolesnik-godina (HR u analizi objedinjenih podataka: 0,86; 95% CI [0,75; 0,97]).

Na temelju Kaplan-Meierove krivulje za prvi nastup MACE događaja, koja je prikazana u nastavku, smanjenje stope MACE događaja u skupini koja je primala kanagliflozin opaženo je već u 26. tjednu te se održalo tijekom cijelog ostatka ispitivanja (vidjeti Sliku 1).

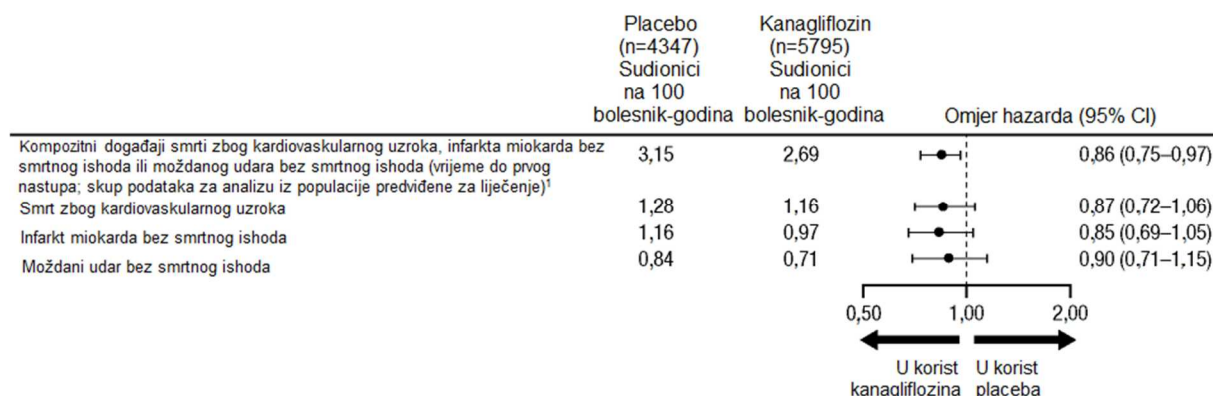
Slika 1: Vrijeme do prvog nastupa MACE događaja



U 2011 bolesnika eGFR je iznosio između 30 i < 60 mL/min/1,73 m². Rezultati za MACE događaje u toj podskupini bolesnika bili su u skladu s ukupnim rezultatima.

Svaka je pojedinačna sastavnica MACE događaja pozitivno pridonijela ukupnoj kompozitnoj mjeri ishoda, što je prikazano na Slici 2. Rezultati opaženi kod primjene kanagliflozina u dozama od 100 mg i 300 mg bili su u skladu s rezultatima u skupinama koje su primale kombiniranu dozu.

Slika 2: Utjecaj liječenja za primarnu kompozitnu mjeru ishoda i njezine pojedinačne sastavnice



¹ P-vrijednost za superiornost (dvostrana) = 0,0158.

Smrt zbog bilo kojeg uzroka

U objedinjenoj skupini bolesnika koji su primali kanagliflozin, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za smrt zbog bilo kojeg uzroka u odnosu na placebo iznosio je 0,87 (0,74; 1,01).

Zatajenje srca koje zahtijeva hospitalizaciju

Kanagliflozin je smanjio rizik od zatajenja srca koje zahtijeva hospitalizaciju u usporedbi s placebom (HR: 0,67; 95% CI [0,52; 0,87]).

Bubrežne mjere ishoda

U CANVAS programu, za vrijeme do prvog ocijenjenog nefropatskog događaja (udvostručavanje serumskog kreatinina, potreba za bubrežnom nadomjesnom terapijom i smrt zbog zatajenja bubrega), HR je bio 0,53 (95% CI: 0,33, 0,84) za kanagliflozin (0,15 događaja na 100 bolesnik-godina) naspram placeba (0,28 događaja na 100 bolesnik-godina). Dodatno, kanagliflozin je smanjio progresiju albuminurije, iznosila je 25,8% za kanagliflozin naspram 29,2% za placebo (HR: 0,73; 95% CI: 0,67, 0,79) u bolesnika s normo- ili mikro-albuminurijom na početku ispitivanja.

Kanagliflozin u dozi od 100 mg ispitivao se i u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su imali procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR) od 30 do < 90 ml/min/1,73 m² i albuminuriju (> 33,9 do 565,6 mg/mmol kreatinina). Nema dostupnih podataka o primjeni kombinacije fiksnih doza kanagliflozina i metformina u toj populaciji bolesnika.

Metformin

Prospektivno randomizirano (UKPDS) ispitivanje ustanovilo je dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi kod dijabetesa tipa 2. Prikazana je analiza rezultata za pretile bolesnike liječene metforminom nakon neuspjeha liječenja samo dijetom:

- značajna redukcija apsolutnog rizika za pojavu bilo koje komplikacije povezane s dijabetesom u skupini s metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godini) *u odnosu na* samu dijetu (43,3 događaja/1000 bolesnik-godini), $p = 0,0023$, te *u odnosu na* skupinu s kombinacijom sulfonilureje i inzulinom u monoterapiji (40,1 događaja/1000 bolesnik-godini), $p = 0,0034$
- značajna redukcija apsolutnog rizika za smrt povezanu s dijabetesom: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godini, dijeta sama 12,7 događaja/1,000 bolesnik-godini, $p = 0,017$
- značajna redukcija apsolutnog rizika za smrt općenito: metformin 13,5 događaja/1,000 bolesnik-godini *u odnosu na* samu dijetu 20,6 događaja/1000 bolesnik-godini, ($p = 0,011$), i *naspram* skupina s kombinacijom sulfonilureje i s inzulinom u monoterapiji 18,9 događaja/1000 bolesnik-godini ($p = 0,021$)
- značajna redukcija apsolutnog rizika za infarkt miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godini, dijeta sama 18 događaja/1000 bolesnik-godini, ($p = 0,01$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vokanamet u svim podskupinama pedijatrijske populacije u dijabetesu tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Vokanamet

Ispitivanja bioekvivalencije u zdravih ispitanika pokazala su da su tablete lijeka Vokanamet od 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg i 150 mg/1000 mg bioekvivalentne istovremenoj primjeni odgovarajućih doza kanagliflozina i metformina u pojedinačnim tabletama.

Primjena lijeka Vokanamet od 150 mg/1000 mg uz hranu nije dovela do promjene u ukupnoj izloženosti kanagliflozinu. AUC metformina nije bio promijenjen, međutim, srednja vršna koncentracija metformina u plazmi bila je snižena za 16% kada je lijek primijenjen s hranom. U uvjetima sitosti uočeno je zakašnjenje vrijeme do vršnih koncentracija u plazmi za obje komponente (2 sata za kanagliflozin i 1 sat za metformin). Ove promjene vjerojatno nisu klinički značajne. S obzirom da je preporučeno da se metformin primjenjuje uz obrok, radi smanjenja incidencije gastrointestinalnih nuspojava, preporučeno je Vokanamet uzeti uz obrok radi smanjenja gastrointestinalnog nepodnošenja povezanog s metforminom.

Kanagliflozin

Farmakokinetika kanagliflozina je u osnovi slična u zdravih ispitanika i u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Nakon primjene jedne peroralno primijenjene doze od 100 mg i 300 mg, u zdravih ispitanika, kanagliflozin se brzo apsorbirao, uz pojavu vršnih koncentracija (medijan T_{max}) 1 sat do 2 sata nakon uzimanja doze. C_{max} i AUC kanagliflozina u plazmi povisili su se proporcionalno dozi od 50 mg do 300 mg. Prividno završno poluvrijeme ($t_{1/2}$) (izraženo kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija) bilo je $10,6 \pm 2,13$ sati i $13,1 \pm 3,28$ sati za dozu od 100 mg odnosno od 300 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 4 dana do 5 dana pri doziranju od jedanput na dan sa 100 mg do 300 mg kanagliflozina. Kanagliflozin ne pokazuje farmakokinetiku ovisnu o vremenu, te se akumulirao u plazmi do 36% nakon višekratnih doza od 100 mg i 300 mg.

Apsorpcija

Srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti kanagliflozina uzetog peroralno približno je 65%. Istovremena primjena obroka s visokim udjelom masti s kanagliflozinom nije imala učinak na farmakokinetiku kanagliflozina; stoga se kanagliflozin može uzeti s ili bez hrane (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije (V_d) kanagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon jedne intravenske infuzije u zdravih ispitanika bila je 83,5 litara, što ukazuje na opsežnu distribuciju u tkiva. Kanagliflozin se opsežno veže na proteine u plazmi (99%), uglavnom na albumin. Vežanje na proteine je neovisno o koncentraciji kanagliflozina u plazmi. Vežanje na proteine nije značajno promijenjeno u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije.

Biotransformacija

O-glukuronidacija je glavni metabolički put eliminacije za kanagliflozin, koji većinom prolazi glukuronidaciju putem UGT1A9 i UGT2B4 u dva neaktivna *O*-glukuronidna metabolita. Metabolizam kanagliflozina posredovan s CYP3A4 (oksidativni) u ljudi je minimalan (približno 7%).

U *in vitro* ispitivanjima, pri koncentracijama višim od terapijskih, kanagliflozin niti je inhibirao citokrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, niti je inducirao CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* nije zabilježen klinički značajan učinak na CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Nakon primjene jedne oralne doze [^{14}C]kanagliflozina u zdravih ispitanika, 41,5%; 7,0% i 3,2% primijenjene radioaktivne doze se ponovno našlo u stolici kao kanagliflozin, kao hidroksilirani odnosno *O*-glukuronidni metabolit. Enterohepatička cirkulacija kanagliflozina bila je zanemariva.

Približno 33% primijenjene radioaktivne doze bilo je izlučeno u mokraći, uglavnom kao *O*-glukuronidni metaboliti (30,5%). Manje od 1% doze bilo je izlučeno u mokraći kao nepromijenjeni kanagliflozin. Bubrežni klirens kanagliflozina za doze od 100 mg i 300 mg bio je u rasponu od 1,30 ml/min do 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je tvar niskog klirensa, uz srednju vrijednost sistemskog klirensa od približno 192 ml/min u zdravih ispitanika nakon intravenske primjene.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Otvoreno ispitivanje jedne doze procijenilo je farmakokinetiku kanagliflozina od 200 mg u ispitanika s nejednakim stupnjem oštećenja bubrega (klasificirano pomoću CrCl temeljeno na Cockcroft-Gaultovoj jednadžbi) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Ispitivanje je uključilo 8 ispitanika s normalnom funkcijom bubrega ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$), 8 ispitanika s blagim oštećenjem bubrega ($\text{CrCl} 50 \text{ ml/min}$ do $< 80 \text{ ml/min}$), 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega ($\text{CrCl} 30 \text{ ml/min}$ do $< 50 \text{ ml/min}$), 8 ispitanika s teškim oštećenjem bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), kao i 8 ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti na hemodijalizi.

C_{max} kanagliflozina bio je umjereno povišen za 13%, 29% i 29% u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim zatajenjem bubrega, ali ne i u ispitanika na hemodijalizi. U usporedbi sa zdravim ispitanicima, AUC kanagliflozina u plazmi bio je povišen za približno 17%, 63% odnosno 50% u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim zatajenjem bubrega, ali bio je sličan za ispitanike u završnom stadiju bubrežne bolesti i zdrave ispitanike.

Kanagliflozin se zanemarivo uklanjao hemodijalizom.

Oštećenje jetrene funkcije

U odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre, geometrijske srednje vrijednosti omjera za C_{max} i AUC_{∞} kanagliflozina bile su 107% odnosno 110%, u ispitanika s Child-Pugh stadijem A (blago oštećenje jetrene funkcije) i 96% odnosno 111%, u ispitanika s Child-Pugh stadijem B (umjereno) oštećenje jetrene funkcije nakon primjene pojedinačne doze kanagliflozina od 300 mg.

Te razlike ne smatraju se klinički značajnim.

Starije osobe

Dob nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku kanagliflozina na temelju analize populacijske farmakokinetike (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijsko ispitivanje faze 1, ispitalo je farmakokinetiku i farmakodinamiku kanagliflozina u djece i adolescenata s dijabetesom tipa 2 starosti ≥ 10 do < 18 godina. Zabilježeni farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su u skladu s onim nađenim u odraslih ispitanika.

Druge posebne populacije

Farmakogenetika

I UGT1A9 i UGT2B4 podložni su genskom polimorfizmu. Analizom objedinjenih kliničkih podataka, bila su uočena povišenja AUC-a kanagliflozina od 26% u UGT1A9*1/*3 nositelja i 18% u UGT2B4*2/*2 nositelja. Ne očekuje se da će ova povišenja izloženosti kanagliflozinu biti klinički značajna. Homozigotno svojstvo (UGT1A9*3/*3, učestalost < 0,1%) je vjerojatno više izraženo, ali nije bilo istraženo.

Rasa/etnička pripadnost ili indeks tjelesne mase nisu imali značajan klinički učinak na farmakokinetiku kanagliflozina temeljenu na analizi populacijske farmakokinetike.

Metformin

Apsorpcija

Nakon oralne doze tablete metforminklorida, C_{max} dostižu se za otprilike 2,5 sata (T_{max}). Apsolutna bioraspoloživost tablete od 500 mg ili 850 mg metforminklorida je približno 50-60% u zdravih ispitanika. Nakon oralne doze, neapsorbirana frakcija koja se pojavila u fecesu bila je 20-30%.

Nakon peroralne primjene, apsorpcija metformina je sklona zasićivanju i nepotpuna je. Pretpostavlja se da je farmakokinetika apsorpcije metformina nelinearna.

Pri preporučenim dozama metformina i rasporedu doziranja, koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže dostižu se unutar 24-48 sati te su općenito niže od 1 µg/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, C_{max} nisu prešle 5 µg/ml, čak i pri maksimalnim dozama.

Hrana snižava opseg apsorpcije metformina i neznatno ju odgađa. Nakon peroralne primjene tablete od 850 mg, uočene su 40% niže vršne koncentracije u plazmi, 25%-tno sniženje AUC-a i produljenje vremena do postizanja vršnih koncentracija za 35 minuta. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Distribucija

Vezanje na proteine plazme je zanemarivo. Metformin se rapodjeljuje u eritrocite. Vršna razina u krvi je niža nego vršna razina u plazmi, a pojavljuju se u približno isto vrijeme. Eritrociti vrlo vjerojatno predstavljaju drugi odjeljak distribucije. Srednji V_d bio je u rasponu od 63–276 litara.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje nepromijenjen putem mokraće. U ljudi nisu identificirani metaboliti.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina je > 400 ml/min i ukazuje na to da se metforminklorid eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze, prividno poluvrijeme eliminacije je približno 6,5 sati.

U slučaju oštećenja bubrežne funkcije, bubrežni klirens je snižen proporcionalno kreatininu, stoga je poluvrijeme eliminacije produljeno, što dovodi do povišenih razina metformina u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje jedne doze: Nakon jedne doze metforminklorida od 500 mg, pedijatrijski bolesnici pokazali su farmakokinetički profil sličan onome koji je uočen u zdravih odraslih osoba.

Ispitivanje ponovljenih doza: Podaci su ograničeni na jedno ispitivanje. Nakon ponovljenih doza od 500 mg dva puta na dan tijekom 7 dana u pedijatrijskih bolesnika, vršne C_{max} i AUC_{0-t} bile su snižene za otprilike 33% odnosno 40%, u usporedbi s odraslim s dijabetesom koji su primili ponovljene doze od 500 mg dva puta na dan tijekom 14 dana. Budući da se doza titrira individualno, temeljeno na kontroli glikemije, klinički značaj je ograničen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kanagliflozin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Kanagliflozin nije pokazao učinak na plodnost i rani embrionalni razvoj u štakora pri ekspozicijama do 19 puta maksimalno preporučenih doza u ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD).

U embrio-fetalno m razvojnom ispitivanju u štakora, uočene su zakašnjele osifikacije metatarzalnih kostiju pri sistemskim izloženostima koje su bile 73 puta i 19 puta više u odnosu na kliničke izloženosti pri dozama od 100 mg i 300 mg. Nije poznato mogu li se zakašnjele osifikacije pripisati učincima kanagliflozina na homeostazu kalcija koja je primijećena u odraslih štakora.

U pre- i postnatalnom razvojnom ispitivanju, kanagliflozin primijenjen ženka štakora od gestacijskog dana 6 do dana dojenja 20 rezultiralo je smanjenim tjelesnim težinama i muške i ženske mladunčadi pri toksičnim dozama za majku > 30 mg/kg/dan (izloženosti $\geq 5,9$ puta izloženosti kanagliflozinu u ljudi pri MHRD). Toksičnost koja se odnosi na majku bila je ograničena na smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini.

Ispitivanje u mladunčadi štakora kojima je kanagliflozin primijenjen od dana 21 do dana 90 postnatalno, nije pokazalo povećanu osjetljivost u usporedbi s učincima koji su uočeni u odraslih štakora. Međutim, dilatacija bubrežne nakapnice primijećena je na razinama izloženosti pri kojoj nema uočljivih učinaka (engl. *No Observed Effect Level*, NOEL) pri izloženostima 2,4 puta i 0,5 puta kliničke izloženosti pri dozama od 100 mg odnosno 300 mg, te se nije u potpunosti povratila tijekom otprilike 1-mjesečnog razdoblja oporavka. Trajni bubrežni nalazi u mladunčadi štakora najvjerojatnije se mogu pripisati smanjenoj sposobnosti bubrega u razvoju štakora da podnese kanagliflozinom izazvan porast volumena mokraće, budući da funkcionalno sazrijevanje bubrega u štakora traje tijekom 6 tjedna starosti.

Kanagliflozin nije povisio incidenciju tumora u mužjaka i ženki miševa u 2-godišnjem ispitivanju pri dozama od 10, 30, i 100 mg/kg. Najviša doza od 100 mg/kg pružila je i do 14 puta kliničke doze od 300 mg na temelju izloženosti prema AUC. Kanagliflozin je povisio incidenciju tumora Leydigovih stanica testisa u mužjaka štakora pri svim ispitanim dozama (10, 30 i 100 mg/kg); najniža doza od 10 mg/kg je približno 1,5 puta kliničke doze od 300 mg na temelju izloženosti prema AUC. Više doze kanagliflozina (100 mg/kg) u mužjaka i ženki štakora povisile su incidenciju feokromocitoma i bubrežnih tubularnih tumora. Temeljeno na izloženosti prema AUC, NOEL od 30 mg/kg/ dan za feokromocitome i bubrežne tubularne tumore je približno 4,5 puta izloženosti pri dnevnoj kliničkoj dozi od 300 mg. Na temelju pretkliničkih i kliničkih mehanističkih ispitivanja, tumori Leydigovih stanica, tumori bubrežnih tubula i feokromocitomi se smatraju da su specifični za štakore. Čini se da su tumori bubrežnih tubula i feokromocitomi uzrokovani kanagliflozinom u štakora uzrokovani malapsorpcijom ugljikohidrata kao posljedicom inhibitorynog djelovanja kanagliflozina na crijevni SGLT1 u crijevima štakora; mehanistička klinička ispitivanja nisu pokazala malapsorpciju ugljikohidrata u ljudi pri dozama kanagliflozina do 2-puta maksimalne preporučene kliničke doze. Tumori Leydigovih stanica povezani su s povišenjem luteinizirajućeg hormona (LH), koji je poznat mehanizam nastajanja tumora Leydigovih stanica u štakora. U 12-tjednom kliničkom ispitivanju, nestimulirani LH nije se povisio u muških bolesnika liječenih kanagliflozinom.

Metformin

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i plodnosti.

Procjena rizika za okoliš: ne očekuje se utjecaj na okoliš koji bi proizašao iz kliničke primjene bilo koje od djelatnih tvari u lijeku Vokanamet, kanagliflozina ili metformina.

Kanagliflozin/metformin

U ispitivanju embriofetalnog razvoja u štakora, metformin sam (300 mg/kg/dan) je uzrokovao izostanak/nepotpunu osifikaciju, dok kanagliflozin sam (60 mg/kg/dan) nije pokazao učinke. Kada je kanagliflozin/metformin bio primijenjen u dozi od 60/300 mg/kg/dan (razine izloženosti 11 odnosno 13 puta veće od kliničkih izloženosti za kanagliflozin i metformin, pri dozama od 300/2000 mg), učinci su bili izraženiji u usporedbi sa samim metforminom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

makrogol (3350)
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

makrogol (3350)
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obložene tablete

makrogol (3350)
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obložene tablete

makrogol (3350)
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE boca sa sigurnosnim zatvaračem za djecu, sa zaštitnom folijom i sredstvom za sušenje. Boce sadrže 20 ili 60 filmom obloženih tableta.

Veličine pakiranja:

1 x 20 filmom obloženih tableta

1 x 60 filmom obloženih tableta

Višestruko pakiranje koje sadrži 180 (3 x 60) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

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

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

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

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

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

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

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

Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obložene tablete

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

EU/1/14/918/008 (60 filmom obloženih tableta)
EU/1/14/918/009 (180 filmom obloženih tableta)

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obložene tablete

EU/1/14/918/010 (20 filmom obloženih tableta)
EU/1/14/918/011 (60 filmom obloženih tableta)
EU/1/14/918/012 (180 filmom obloženih tableta)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. travnja 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. prosinca 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obložene tablete
kanagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta
20 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg – 20 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg – 60 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg – 20 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg – 60 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA ZA BOCU****1. NAZIV LIJEKA**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1,000 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1,000 mg filmom obložene tablete
kanagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta
20 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg – 20 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg – 60 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg – 20 filmom obloženih tableta)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg – 60 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE KOJE SADRŽI 3 PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obložene tablete
kanagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
Višestruko pakiranje: 180 (3 pakiranja od 60) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA JEDNU SASTAVNICU VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obložene tablete
kanagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja s 3 boce, ne smije se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU SASTAVNICU VIŠESTRUKOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obložene tablete
kanagliflozin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.
Jedna tableta sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
60 filmom obloženih tableta
Sastavnica višestrukog pakiranja s 3 boce, ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obložene tablete

kanagliflozin/metforminklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vokanamet i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vokanamet
3. Kako uzimati Vokanamet
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vokanamet
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vokanamet i za što se koristi

Vokanamet sadrži dvije različite djelatne tvari, kanagliflozin i metformin. Ta dva lijeka, na različite načine, zajednički djeluju na snižavanje glukoze (šećera) u krvi i mogu pomoći spriječiti razvoj srčane bolesti u odraslih s dijabetesom tipa 2.

Ovaj lijek se može uzimati sam ili zajedno s drugim lijekovima koje možete uzimati za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (poput inzulina, inhibitora DPP-4 [poput sitagliptina, saksagliptina ili linagliptina], sulfonilureje [poput glimepirida ili glipizida] ili pioglitazona) koji snižavaju razinu šećera u krvi. Možda već uzimate jedan ili više od tih lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Vokanamet se koristi u slučaju kada se razina šećera u krvi ne može prikladno kontrolirati samo metforminom ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. Ako već uzimate i kanagliflozin i metformin u pojedinačnim tabletama, Vokanamet ih može zamijeniti kao jedna tableta.

Važno je da slijedite preporuke o dijeti ili vježbanju koje Vam je dao liječnik ili medicinska sestra.

Što je šećerna bolest tipa 2?

Šećerna bolest tipa 2 je stanje u kojem Vaše tijelo ne stvara dovoljno inzulina, a stvoreni inzulin ne djeluje kako bi trebao. Vaše tijelo također može stvarati previše šećera. Kad se to dogodi, šećer (glukoza) se nakuplja u krvi. To može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih stanja kao što su bolesti srca, bubrega, sljepoća i amputacija.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vokanamet

Nemojte uzimati Vokanamet

- ako ste alergični na kanagliflozin, metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate problema ili jetrom

- ako imate jako smanjenu funkciju bubrega
- ako imate nekontroliranu šećernu bolest uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (vidjeti “Rizik od laktacidoze” niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju „ketonska tijela“ nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke predkome. Simptomi uključuju bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris.
- ako imate tešku infekciju
- ako ste izgubili puno vode iz tijela (dehidracija), npr. radi dugotrajnog ili teškog proljeva ili ako ste povraćali uzastopno nekoliko puta
- ako ste u dijabetičkoj predkomi
- ako se spremate podvrgnuti većoj operaciji ili zahvatu koji zahtijeva produljeno gladovanje, upitajte svog liječnika morate li prestati uzimati lijek Vokanamet i kada ćete ponovno započeti s njegovim uzimanjem.
- ako ste nedavno imali srčani udar ili imate teške probleme s cirkulacijom krvi, poput ‘šoka’ ili poteškoća s disanjem
- ako prekomjerno pijete alkohol (bilo svaki dan ili povremeno)
- ako imate ili ste nedavno imali zatajenje srca.

Upozorenja i mjere opreza

Rizik od laktacidoze

Vokanamet može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontroliranu šećernu bolest, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije vidjeti niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku za daljnje upute.

Odmah se obratite svom liječniku radi daljnjih uputa:

- ako znate da bolujete od nasljedne genetske bolesti koja zahvaća mitohondrije (dijelove stanice koji proizvode energiju) kao što su sindrom MELAS (mitohondrijska encefalopatija, laktacidoza i epizode slične moždanom udaru; engl. *Mitochondrial Encephalopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes*) ili šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. *Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD*).
- ako imate neki od sljedećih simptoma nakon što ste počeli uzimati metformin: napadaj, smanjenje kognitivnih sposobnosti, poteškoće s pokretima tijela, simptome koji upućuju na oštećenje živaca (npr. bol ili utrnulost), migrenu i gluhoću.

Privremeno prestanite uzimati Vokanamet ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (značajan gubitak tjelesnih tekućina) kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost toplini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite uzimati Vokanamet i odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze, jer to stanje može dovesti do kome.

Simptomi laktacidoze uključuju:

- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- grčevi u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- smanjena tjelesna temperatura i usporen rad srca

Laktacidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Vokanamet, te tijekom liječenja:

- vezano uz to što možete poduzeti radi sprječavanja dehidracije (pogledajte dio 4 za znakove dehidracije).
- ako imate šećernu bolest tipa 1 jer se Vokanamet ne smije uzimati za liječenje ovog stanja.
- ako iskusite nagli gubitak tjelesne težine, osjećaj mučnine ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima, ili drugačiji miris mokraće ili znoja, odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ili odmah otidite u najbližu bolnicu. Ovi simptomi mogu biti znak „dijabetičke ketoacidoze“ – rijetkog ali ozbiljnog, ponekad i po život opasnog koji se može javiti uz šećernu bolest zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, što je vidljivo u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod produljenog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, iznenadnog smanjenja doze inzulina ili povećane potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.
- ako ste ikada imali ozbiljnu bolest srca ili ako ste ikada imali moždani udar
- ako uzimate lijekove za snižavanje krvnog tlaka (antihipertenzivni lijekovi) ili ste ikada imali nizak krvni tlak (hipotenziju). Više informacija možete pronaći niže, u dijelu “Drugi lijekovi i Vokanamet”.
- ako ste bili podvrgnuti amputaciji donjih udova
- važno je da redovito provjeravate svoja stopala, te da se držite bilo kojeg drugog savjeta vezanog uz njegu stopala i primjerenu hidrataciju kojeg ste dobili od svog zdravstvenog radnika. Trebali biste odmah obavijestiti svog liječnika ako primijetite bilo kakve rane ili promjene boje ili ako Vaša stopala postanu osjetljiva ili bolna. Neka ispitivanja upućuju na to da je uzimanje kanagliflozina moglo pridonijeti riziku amputacije donjih udova (većinom amputacije nožnog prsta i amputacije srednjeg dijela stopala).
- Odmah se obratite svom liječniku ako uočite kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), crvenila ili oticanja genitalija ili područja između genitalija i anusa s vrućicom ili općim lošim osjećanjem. Ti simptomi mogu biti znak rijetke, no ozbiljne ili čak po život opasne infekcije koja se naziva nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena koja uništava potkožno tkivo. Fournierovu gangrenu potrebno je odmah liječiti.
- ako imate znakove gljivične spolne infekcije poput iritacije, svrbeži, neuobičajenog iscjetka ili neugodnog mirisa.
- ako imate ozbiljnu infekciju bubrega ili mokraćnog sustava s vrućicom. Vaš liječnik će možda zatražiti prekid uzimanja lijeka Vokanamet dok se ne oporavite.

Funkcija bubrega

Tijekom liječenja lijekom Vokanamet, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

Kirurški zahvat

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati lijek Vokanamet tijekom i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Vokanamet.

Vaš liječnik će odlučiti trebate li uzimati neki drugi lijek za kontrolu šećera u krvi, dok ne uzimate Vokanamet. Iznimno je važno da pažljivo slijedite upute liječnika.

Glukoza u mokraći

Radi načina na koji djeluje kanagliflozin, Vaša će mokraća dati pozitivan rezultat na šećere (glukozu) za vrijeme uzimanja ovog lijeka.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Vokanamet se ne preporučuje u djece i adolescenata ispod 18 godina, jer nisu dostupni podaci za te bolesnike.

Drugi lijekovi i Vokanamet

Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvnu žilu, na primjer, u sklopu rendgenskog snimanja ili skeniranja, morate prestati uzimati lijek Vokanamet prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Vokanamet.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zbog toga jer ovaj lijek može imati utjecaj na djelovanje drugih lijekova.

Također, neki drugi lijekovi mogu imati utjecaj na djelovanje ovog lijeka. Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka Vokanamet. Osobito je važno spomenuti sljedeće:

- inzulin ili sulfonilureju (poput glimepirida ili glipizida) za liječenje šećerne bolesti – liječnik će Vam možda htjeti sniziti dozu, kako bi se izbjeglo da Vaša razina šećera u krvi ne postane preniska (hipoglikemija)
- lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici)
- gospina trava (biljni lijek za liječenje depresije)
- karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital (lijekovi koji se uzimaju za kontrolu napadaja)
- litij (lijek koji se uzima za liječenje bipolarnog poremećaja)
- efavirenz ili ritonavir (lijekovi koji se koriste za liječenje HIV infekcije)
- rifampicin (antibiotik koji se uzima za liječenje tuberkuloze)
- kolestiramin (lijek koji se uzima za snižavanje razine kolesterola u krvi). Pogledajte dio 3, "Uzimanje ovog lijeka".
- digoksin ili digitoksin (lijekovi koji se uzimaju za određene probleme sa srcem). Možda će se morati provjeriti razina digoksina ili digitoksina u krvi ako se ti lijekovi uzimaju s lijekom Vokanamet.
- dabigatran (lijek za razrjeđivanje krvi koji smanjuje rizik za formiranje krvnog ugruška)
- lijekove koji sadrže alkohol. Pogledajte dio "Vokanamet s alkoholom".
- cimetidin (lijek za liječenje problema sa želucem)
- kortikosteroide (koriste se za liječenje različitih stanja, poput teških upala kože ili astme) koji se uzimaju kroz usta, putem injekcije ili se udišu
- beta-2 agonisti (poput salbutamola ili terbutalina) koji se koriste za liječenje astme.
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje boli i upale (NSAIL i COX-2-inhibitori, kao što su ibuprofen i celekoksib)
- određene lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka (ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II)

Vokanamet s alkoholom

Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate ovaj lijek jer to može povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio "Upozorenja i mjere opreza").

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ili nastavite uzimati ovaj lijek.

Kanagliflozin, jedan od sastojaka lijeka Vokanamet, se ne smije uzimati za vrijeme trudnoće. Razgovarajte sa svojim liječnikom kako na najbolji način kontrolirati šećer u krvi bez lijeka Vokanamet, čim saznate da ste trudni.

Ne smijete uzimati ovaj lijek ako dojite. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome hoćete li prestati uzimati ovaj lijek ili ćete prestati dojit.

Upravljanje vozilima i strojevima

Vokanamet ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i upotrebe alata ili strojeva. Međutim, prijavljene su omaglica i ošamućenost, koji mogu imati utjecaja na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i upotrebe alata ili strojeva.

Uzimanje lijeka Vokanamet s drugim lijekovima za šećernu bolest koji se zovu sulfonilureje (poput glimepirida ili glipizida) ili inzulinom može povećati rizik za pojavu niskog šećera u krvi (hipoglikemija). Znakovi uključuju zamagljen vid, trnce usana, drhtanje, znojenje, bljedocu, promjene raspoloženja, osjećaj tjeskobe ili smetenosti. Ovo može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, biciklom ili sposobnost upotrebe bilo kakvih alata i strojeva. Ako Vam se pojavi bilo koji znak niskog šećera u krvi, obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Vokanamet sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Vokanamet

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

- Početna doza lijeka Vokanamet je jedna tableta dva puta na dan.
- Jačina lijeka Vokanamet koju uzimate varira ovisno o Vašem stanju i količini kanagliflozina i metformina, potrebnoj za kontrolu šećera u Vašoj krvi.
- Liječnik će propisati odgovarajuću jačinu lijeka primjerenog Vama.

Uzimanje ovog lijeka

- Progutajte tabletu cijelu s vodom.
- Najbolje je tabletu uzeti uz obrok. To će umanjiti mogućnost za nadraženost želuca.
- Nastojte tablete uzeti svaki dan u isto vrijeme. To će Vam pomoći da se sjetite uzeti ih.
- Ako Vam je liječnik propisao ovaj lijek zajedno s bilo kojim od lijekova za snižavanje kolesterola, poput kolestiramina, ovaj lijek morate uzeti najmanje 1 sat prije ili 4 sata do 6 sati nakon lijeka za snižavanje kolesterola.

Liječnik Vam može propisati Vokanamet zajedno s drugim lijekom koji snižava šećer u krvi. Uvijek uzmite sve lijekove kako Vam je rekao liječnik, kako biste postigli nabolje rezultate za Vaše zdravlje.

Dijeta i tjelovježba

Kako biste kontrolirali svoju šećernu bolest i dalje morate slijediti savjete o dijeti i tjelovježbi koje ste dobili od svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre. Posebno, ako ste u programu dijeta za kontrolu tjelesne težine prilagođene dijabetičkim bolesnicima, nastavite je slijediti za vrijeme uzimanja ovog lijeka.

Ako uzmete više lijeka Vokanamet nego što je potrebno

Budući da Vokanamet sadrži metformin, ako uzmete više ovog lijeka nego što je potrebno, možete doživjeti laktacidozu. Ako Vam se to dogodi, možda ćete trebati hitno bolničko liječenje, jer laktacidoza može dovesti do kome. Simptomi laktacidoze uključuju povraćanje, bol u želucu, grčeve u mišićima, opće loše stanje s teškim umorom ili otežano disanje. Daljnji simptomi su snižena tjelesna temperatura i otkucaji srca. Odmah prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se obratite liječniku ili u najbližu bolnicu (pogledate dio 2). Sa sobom uzmite pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti Vokanamet

- Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite. Međutim, ako je vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Vokanamet

Ako prestanete uzimati ovaj lijek, može Vam porasti razina šećera u krvi. Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez da prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Vokanamet i obratite se liječniku ili odmah otidite u najbližu bolnicu ako imate bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Teška alergijska reakcija (rijetko, mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Mogući znakovi teške alergijske reakcije mogu uključivati:

- oticanje lica, usnica, usta, jezika ili grla što može dovesti do otežanog disanja ili gutanja.

Laktacidoza (vrlo rijetko, može se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

Vokanamet može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza (vidjeti dio “Upozorenja i mjere opreza”). Ako Vam se to dogodi, morate **prestati uzimati lijek Vokanamet i razgovarati s liječnikom ili odmah otići u najbližu bolnicu**, jer laktacidoza može dovesti do kome.

Dijabetička ketoacidoza (rijetko, može se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Ovo su znakovi dijabetičke ketoacidoze (također pogledajte dio 2):

- povišene razine “ketonskih tijela” u mokraći ili krvi
- nagli gubitak tjelesne težine
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- prekomjerna žeđ
- ubrzano i duboko disanje
- smetenost
- neuobičajena pospanost ili umor
- zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja.

Ovo se može javiti neovisno o razini šećera u krvi. Vaš liječnik može odlučiti privremeno ili trajno prekinuti Vaše liječenje lijekom Vokanamet.

Dehidracija (manje često, može se javiti u do 1 na 100 osoba)

- gubitak prevelike količine tjelesne tekućine (dehidracija). To se događa češće u starijih osoba (u dobi od 75 godina i starijih), u osoba s bubrežnim problemima i u osoba koje uzimaju tablete za izlučivanje vode (diuretike).

Mogući znakovi dehidracije su:

- osjećaj ošamućenosti ili omaglice
- nesvjestica ili osjećaj omaglice ili gubitak svijesti pri ustajanju
- vrlo suha ili ljepljiva usta, osjećaj jake žeđi
- osjećaj jake slabosti ili umora
- oslabljeno ili odsutno mokrenje
- brzi otkucaji srca.

Što je prije moguće recite svom liječniku ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava:

Hipoglikemija (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) - kad se ovaj lijek uzima s inzulinom ili sulfonilurejom (poput glimepirida ili glipizida).

Mogući znakovi niskog šećera u krvi su:

- zamagljenje vida
- trnci usana
- drhtanje, znojenje, bljedilo
- promjene raspoloženja, osjećaj tjeskobe ili smetenosti.

Liječnik će Vam reći kako ćete liječiti nisku razinu šećera u krvi i što treba učiniti ako Vam se pojavi bilo koji od gore navedenih znakova.

Infekcije mokraćnog sustava (česte, mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ovo su znakovi teške infekcije mokraćnog sustava:
 - vrućica i/ili zimica
 - osjećaj pečenja pri mokrenju (uriniranju)
 - bol u leđima ili slabinama.

Iako se krv u mokraći javlja manje često, ako je primijetite, odmah obavijestite liječnika.

Ostale nuspojave kada se kanagliflozin uzima samostalno:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- vaginalna gljivična infekcija.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- osip ili crvenilo muškog spolnog uda ili kože (gljivična infekcija)
- promjene vezane uz mokrenje (uključujući češće mokrenje, veću količinu mokraće, osjećaj potrebe za žurnim mokrenjem, potreba mokrenja noću)
- zatvor
- osjećaj žeđi
- mučnina
- krvne pretrage mogu pokazati promjene u razini masnoća u krvi (kolesterol) i povišenje količine crvenih krvnih stanica u krvi (hematokrit).

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- osip ili crvena koža – koji može svrbiti i biti izbočen, uz curenje tekućine ili mjehuriće
- koprivnjača
- krvne pretrage mogu pokazati promjene povezane s bubrežnom funkcijom (povišen kreatinin ili ureja) ili povišen kalij
- krvne pretrage mogu pokazati povišenje razine fosfata u Vašoj krvi
- prijelom kosti
- zatajenje bubrega (većinom kao posljedica prevelikog gubitka tekućine iz Vašeg tijela)
- amputacije donjih udova (većinom nožnog prsta) naročito ako imate visoki rizik za bolesti srca
- fimoza – otežano prevlačenje kože preko vrha penisa
- kožne reakcije nakon izlaganja sunčevom svjetlu.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena, ozbiljna infekcija mekog tkiva genitalija ili područja između genitalija i anusa.

Nuspojave koje se javljaju uz uzimanje metformina samostalno, koje nisu opisane za kanagliflozin:

- vrlo često: mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu i gubitak teka
- često: metalni okus (poremećaj okusa), snižene razine vitamina B₁₂ (može izazvati anemiju – nizak broj crvenih krvnih stanica)
- vrlo rijetko: poremećaji pretraga jetrene funkcije, hepatitis (problem s jetrom) i svrbež.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vokanamet

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Vokanamet se ne smije upotrijebiti ako primijetite oštećenje na pakiranju ili ako su vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vokanamet sadrži

- Djelatne tvari su kanagliflozin i metforminklorid.
 - Jedna tableta od 50 mg/850 mg sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.
 - Jedna tableta od 50 mg/1000 mg sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 50 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.
 - Jedna tableta od 150 mg/850 mg sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 850 mg metforminklorida.
 - Jedna tableta od 150 mg/1000 mg sadrži kanagliflozin hemihidrat, što odgovara 150 mg kanagliflozina i sadrži 1000 mg metforminklorida.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, hipromeloza, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat.
 - Film ovojnica:
 - tablete od 50 mg/850 mg: makrogol 3350, poli(vinilni alkohol), talk, titanijev dioksid (E171); željezov oksid, crveni (E172) i željezov oksid, crni (E172).
 - tablete od 50 mg/1000 mg: makrogol 3350, poli(vinilni alkohol), talk, titanijev dioksid (E171); željezov oksid, žuti (E172) i željezov oksid, crveni (E172).
 - tablete od 150 mg/850 mg: makrogol 3350, poli(vinilni alkohol), talk, titanijev dioksid (E171) i željezov oksid, žuti (E172).
 - tablete od 150 mg/1000 mg: makrogol 3350, poli(vinilni alkohol), talk, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, crveni (E172) i željezov oksid, crni (E172).

Kako Vokanamet izgleda i sadržaj pakiranja

- Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obložene tablete (tablete) su ružičaste boje, oblika kapsule, duljine 20 mm, s utisnutim “CM” na jednoj strani i “358” na drugoj strani.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete (tablete) su bež boje, oblika kapsule, duljine 21 mm, s utisnutim “CM” na jednoj strani i “551” na drugoj strani.
- Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obložene tablete (tablete) su svijetložute boje, oblika kapsule, duljine 21 mm, s utisnutim “CM” na jednoj strani i “418” na drugoj strani.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obložene tablete (tablete) su ljubičaste boje, oblika kapsule, duljine 22 mm, s utisnutim “CM” na jednoj strani i “611” na drugoj strani.

Vokanamet je dostupan u HDPE bocama sa sigurnosnim zatvaračem za djecu. Veličine pakiranja su kutije sa 20 i 60 tableta i višestruko pakiranje, kutija sa 180 tableta (3 boce, svaka sadrži 60 tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”
ЕООД
тел.: +359 2 454 0950
bcsafia@berlin-chemie.com

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika
s.r.o.
Tel: +420 267 199 333
office@berlin-chemie.cz

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Berlin-Chemie AG
Tlf: +45 78 71 31 21

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Berlin-Chemie AG
Tlf: +45 78 71 31 21

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13
info@menarini.gr

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0
office@menarini.at

España

Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34 93 462 88 00
info@menarini.es

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00
biuro@berlin-chemie.com

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
im@menarini.fr

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744
medinfo@menarini.ie

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Laboratori Guidotti S.p.A.
Tel: +39 050 971011
contatti@labguidotti.it

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13
info@menarini.gr

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500
menporfarma@menarini.pt

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy
Puh/Tel: +358 403 000 760
fi@berlin-chemie.com

Sverige

Berlin-Chemie AG
Tfn: +45 78 71 31 21

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.