

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vokanamet 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 150 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 150 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vokanamet 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 50 mg kanagliflozino (*canagliflozinum*), ir 850 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

Vokanamet 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 50 mg kanagliflozino (*canagliflozinum*), ir 1000 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

Vokanamet 150 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 150 mg kanagliflozino (*canagliflozinum*), ir 850 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

Vokanamet 150 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 150 mg kanagliflozino (*canagliflozinum*), ir 1000 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Vokanamet 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletė yra rožinės spalvos, kapsulės pavidalo, 20 mm ilgio, plėvele dengta, vienoje jos pusėje yra užrašas „CM“, o kitoje – „358“.

Vokanamet 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletė yra rusvai gelsvos spalvos, kapsulės pavidalo, 21 mm ilgio, plėvele dengta, vienoje jos pusėje yra įspaustas užrašas „CM“, o kitoje – „551“.

Vokanamet 150 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletė yra šviesiai geltonos spalvos, kapsulės pavidalo, 21 mm ilgio, plėvele dengta, vienoje jos pusėje yra įspaustas užrašas „CM“, o kitoje – „418“.

Vokanamet 150 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletė yra purpurinės spalvos, kapsulės pavidalo, 22 mm ilgio, plėvele dengta, vienoje jos pusėje yra įspaustas užrašas „CM“, o kitoje – „611“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Vokanamet skirtas suaugusiesiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kaip papildomas gydymas kartu su dieta ir fiziniais pratimais:

- pacientams, kuriems glikemijos kontrolė nepakankama, skiriant maksimalias toleruojamas vien tik metformino dozes;
- vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais cukriniam diabetui gydyti pacientams, kuriems yra nepakankama glikemijos kontrolė, vartojant metforminą ir šiuos vaistinius preparatus;
- pacientams, kurie jau yra gydomi kanagliflozinu ir metforminu kartu juos vartojant atskiromis tabletėmis.

Apie gydymo derinių, poveikio glikemijos kontrolei ir širdies bei kraujagyslių reiškiniams tyrimų rezultatus ir tirtas populiacijas žiūrėti 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Suaugusieji, kurių inkstų funkcija normali (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG]  $\geq 90$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>)

Antihiperglikeminiam gydymui Vokanamet dozę reikia nustatyti individualiai, atsižvelgiant į pacientui jau taikomą gydymą, veiksmingumą ir vaistinio preparato toleravimą, vartojant rekomenduojamą 100 mg arba 300 mg kanagliflozino per parą dozę ir neviršijant didžiausios rekomenduojamos per parą geriamosios metformino dozės.

Pacientams, kuriems nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė skiriant maksimalias toleruojamas metformino dozes

Pacientams, kuriems glikemija nepakankamai kontroliuojama metforminu, rekomenduojama pradinė Vokanamet dozė turi būti tokia, kad pacientas gautų 50 mg kanagliflozino du kartus per parą ir metformino tokią pačią dozę, kokią vartojo iki šiol arba artimiausią jai tinkamą terapinę dozę. Pacientams, kurie toleruoja Vokanamet dozę, kurioje yra 50 mg kanagliflozino ir kuriems reikia griežtesnės glikemijos kontrolės, dozę galima padidinti skiriant Vokanamet, kurio sudėtyje yra 150 mg kanagliflozino, du kartus per parą (žr. toliau ir 4.4 skyrių).

Pacientams, kurie pereina nuo atskirų kanagliflozino ir metformino tablečių vartojimo

Pacientams, kurie pereina nuo atskirų kanagliflozino ir metformino tablečių vartojimo prie Vokanamet, jį pradėti vartoti reikia tokiomis pačiomis kanagliflozino ir metformino dozėmis, kokias vartojo iki šiol arba artimiausia terapiškai tinkama metformino dozė.

Kanagliflozino dozės titravimą (priderinimą dozės, kuri pridedama prie optimalios metformino dozės) būtina apsvarstyti prieš pacientui pradėdant vartoti Vokanamet.

Pacientams, toleruojantiems Vokanamet, kurio sudėtyje yra 50 mg kanagliflozino ir kuriems reikalinga griežtesnė glikemijos kontrolė, gali būti nuspręsta padidinti kanagliflozino dozę iki 150 mg vartojant atitinkamo stiprumo Vokanamet.

75 metų ir vyresniems pacientams, pacientams, kuriems diagnozuota širdies ar kraujagyslių liga, arba kitiems pacientams, kuriems yra pavojinga iš pradžių kanagliflozino sukeliamą diurezę (žr. 4.4 skyrių) Vokanamet dozę, kurioje yra nuo 50 mg iki 150 mg kanagliflozino, reikia didinti atsargiai.

Pacientams, kurių organizme trūksta skysčių, šią būklę rekomenduojama koreguoti prieš pradedant vartoti Vokanamet (žr. 4.4 skyrių).

Kai Vokanamet vartojamas papildomam gydymui kartu su insulinu arba insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais (pvz., sulfonilurėjos dariniais), apsvačius, galima skirti mažesnę insulino arba insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyviems pacientams*

Kadangi metforminas iš dalies išsiskiria per inkstus, o vyresnių pacientų inkstų funkcija linkusi silpnėti, didėjant paciento amžiui, Vokanamet reikia vartoti atsargiai. Būtina reguliariai stebėti inkstų funkciją, kad būtų galima užkirsti kelią su metformino vartojimu susijusios pieno rūgšties acidozės pasireiškimui, ypač senyviems pacientams. Turėtų būti atsižvelgta į skysčių trūkumo organizme riziką, susijusią su kanagliflozino vartojimu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Vokanamet negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (aGFG < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių).

Prieš pradedant gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metformino, ir po to mažiausiai kasmet reikia vertinti aGFG. Pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo tolesnio progresavimo rizika, ir senyviems žmonėms inkstų funkciją reikia vertinti dažniau, pvz., kas 3-6 mėnesius.

Pageidautina didžiausią metformino paros dozę dalyti į 2-3 paros dozes. Prieš svarstant galimybę pradėti gydymą metforminu pacientams, kurių aGFG < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, reikia peržiūrėti veiksnius, kurie gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. 4.4 skyrių).

Jei nėra tinkamo Vokanamet stiprumo, vietoj fiksuotų dozių derinio reikia vartoti atskirus vieną veikliąją medžiagą turinčius komponentus (žr. 1 lentelę).

**1 lentelė: Dozės koregavimo rekomendacijos**

| aGFG<br>ml/min./<br>1,73 m <sup>2</sup> | Metforminas                                                                                                       | Kanagliflozinas                                                                                                                           |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 60-89                                   | Didžiausia paros dozė yra 3000 mg<br>Dėl silpnėjančios inkstų funkcijos galima apsvaistyti galimybę mažinti dozę. | Didžiausia bendra paros dozė yra 300 mg.                                                                                                  |
| 45-59                                   | Didžiausia paros dozė yra 2000 mg<br>Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.                     | Negalima pradėti gydymo kanagliflozinu. Pacientai, toleruojantys kanaglifloziną, gali toliau vartoti didžiausią bendrą paros dozę 100 mg. |
| 30-44                                   | Didžiausia paros dozė yra 1000 mg.<br>Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.                    | Kanagliflozinas neturėtų būti vartojamas.                                                                                                 |
| < 30                                    | Metformino vartoti negalima.                                                                                      | Kanagliflozinas netirtas su sergančiais sunkiu inkstų sutrikimu.                                                                          |

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Vokanamet vartoti negalima dėl jo sudėtyje esančios veikliosios medžiagos metformino (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, gydymo Vokanamet patirties nėra.

### Vaikų populiacija

Vokanamet saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Vokanamet reikia vartoti per burną du kartus per parą valgant, kad sumažėtų su metformino vartojimu susijusios nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos. Reikia nuryti visą tabletę.

Praleidus dozę, ją reikia išgerti kiek galima greičiau, kai tik pacientas prisimena, nebent jau laikas gerti kitą dozę, tokiu atveju pacientas turėtų praleisti pamirštą dozę ir išgerti vaistinį preparatą kitu įprastu suplanuotu laiku.

## **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė).
- Diabetinė prekoma.
- Sunkus inkstų nepakankamumas ( $\text{aGFG} < 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ ) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
- Ūminės būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją, pvz., dehidratacija, sunki infekcija, šokas (žr. 4.4 skyrių).
- Ūminės ar lėtinės ligos, galinčios sukelti audinių hipoksiją, pvz., širdies ar kvėpavimo nepakankamumas, neseniai įvykęs miokardo infarktas, šokas.
- Kepenų funkcijos sutrikimas, ūminis apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Pieno rūgšties acidozė

Pieno rūgšties acidozė, labai reta, bet sunki metabolinė komplikacija, dažniausiai pasireiškia, esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, širdies ir plaučių ligai ar sepsiui. Esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, metforminas kaupiasi ir didina pieno rūgšties acidozės riziką.

Esant dehidratacijai (sunkiam viduriavimui ar vėmimui, karščiavimui ar sumažėjusiam skysčių vartojimui), reikia laikinai nutraukti metformino vartojimą ir rekomenduojama kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Vaistinius preparatus, kurie gali sukelti ūminį inkstų funkcijos sutrikimą (pvz., antihipertenzinius vaistinius preparatus, diuretikus ir nesteroidinius vaistus nuo uždegimo [NVNU]), Vokanamet gydomiems pacientams reikia skirti atsargiai. Kiti pieno rūgšties acidozės rizikos veiksniai yra piktnaudžiavimas alkoholiu, kepenų nepakankamumas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketonemija, ilgalaikis badavimas ir su hipoksija susijusios būklės, taip pat vaistinių preparatų, kurie gali sukelti pieno rūgšties acidozė, vartojimas kartu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pacientus ir (arba) globėjus reikia informuoti apie pieno rūgšties acidozės riziką. Pieno rūgšties acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, astenija ir hipotermija, po kurių ištinka koma. Įtarus simptomus, pacientas turi nutraukti Vokanamet vartojimą ir nedelsdamas kreiptis pagalbos į medikus. Diagnostiniai laboratorinių tyrimų duomenys yra sumažėjęs kraujo pH ( $< 7,35$ ), padidėjusi laktatų koncentracija plazmoje ( $> 5 \text{ mmol/l}$ ) ir padidėjęs anijoninis tarpas bei laktatų / piruvatų santykis.

Pieno rūgšties acidozės rizika turi būti įvertinta atsižvelgiant į nespecifinius požymius, tokius kaip raumenų spazmai, susiję su virškinimo sutrikimu, pvz., pilvo skausmas ir sunki astenija.

#### *Pacientai, kuriems diagnozuotos arba įtariamos mitochondrinės ligos*

Pacientams, kuriems diagnozuotos mitochondrinės ligos, pvz., mitochondrinės encefalopatijos su pieno rūgšties acidoze ir į insultą panašiais epizodais (angl. *Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS*) sindromas ir iš motinos paveldėtas diabetas bei kurtumas (angl. *Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD*), metformino vartoti nerekomenduojama dėl pieno rūgšties acidozės paūmėjimo ir neurologinių komplikacijų, dėl kurių gali pasunkėti liga, rizikos.

Jei pavartojus metformino atsiranda požymių ir simptomų, būdingų *MELAS* sindromui arba *MIDD*, reikia nedelsiant nutraukti gydymą metforminu ir greitai atlikti diagnostinį įvertinimą.

#### Inkstų funkcija

Susilpnėjusi inkstų funkcija senyviems pacientams yra dažnas ir besimptomis reiškiny. Ypatingų atsargumo priemonių reikėtų laikytis tuomet, kai inkstų funkcija gali sutrikti, pvz., pradėjus vartoti vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti, diuretikų ar NVNU.

Kanagliflozino veiksmingumas glikemijai kontroliuoti priklauso nuo inkstų funkcijos. Veiksmingumas sumažėja pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir greičiausiai jo nėra pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Buvo pranešimų apie didesnę nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, dažnį (pvz., ortostatinis galvos svaigimas, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija) pacientams, kurių aGFG  $< 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$  ar  $\text{KrKl} < 60 \text{ ml/min.}$ , ypač vartojant 300 mg dozę. Be to, buvo pranešta apie didesnę kalio koncentracijos padidėjimo tokiems pacientams atvejų skaičių bei didesnę kreatinino ir kraujo šlapalo azoto (KŠA) koncentracijų kraujyje padidėjimą (žr. 4.8 skyrių).

Todėl kanagliflozino paros dozė pacientams, kurių aGFG yra mažesnis kaip  $60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$  ar  $\text{KrKl} < 60 \text{ ml/min.}$ , turi būti ne didesnė kaip 100 mg ir kanagliflozino kontroliuoti glikemijai neturėtų vartoti pacientai, kurių aGFG pastoviai yra mažesnis kaip  $45 \text{ ml/min./1,73 m}^2$  ar  $\text{KrKl} < 45 \text{ ml/min.}$  (žr. 4.2 skyrių).

#### Jodo turinčių kontrastinių medžiagų skyrimas

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų suleidus į kraujagysles, gali pasireikšti kontrastinių medžiagų sukeliamą nefropatiją, dėl to gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu Vokanamet vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.5 skyrių).

#### Operacija

Kadangi Vokanamet sudėtyje yra metformino, operacijos metu taikant bendrąją, spinalinę arba epidurinę nejautrą, Vokanamet vartojimą reikia nutraukti. Gydymą galima atnaujinti praėjus ne mažiau kaip 48 val. po operacijos arba po maitinimo per burną atnaujinimo ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją.

#### Vitamino B12 kiekio sumažėjimas / trūkumas

Metforminas gali sumažinti vitamino B12 kiekį kraujo serume. Vitamino B12 kiekio sumažėjimo rizika didėja didėjant metformino dozei, ilgėjant gydymo trukmei ir (arba) pacientams, kuriems yra žinomų rizikos veiksnių, sukeliančių vitamino B12 trūkumą. Įtarus vitamino B12 trūkumą (kai yra anemija ar neuropatija), reikia stebėti vitamino B12 kiekį kraujo serume. Pacientams, kuriems yra rizikos veiksnių, galinčių sukelti vitamino B12 trūkumą, gali reikėti periodiškai stebėti vitamino

B12 kiekį. Gydymą metforminu reikia tęsti tiek laiko, kiek gydymas šiuo vaistiniu preparatu yra toleruojamas ir kol nepasireiškia kontraindikacijų, o esamą vitamino B12 trūkumą reikia gydyti vadovaujantis vietinėmis klinikinėmis gairėmis.

#### Vartojimas pacientams, kuriems yra su skysčių trūkumu organizme susijusių nepageidaujamų reakcijų rizika

Kanagliflozinas, dėl savo veikimo mechanizmo didindamas gliukozės šalinimą su šlapimu (GEŠ), sukelia osmosinę diurezę, dėl kurios gali sumažėti intravaskulinis kraujo tūris ir sumažėti kraujospūdis (žr. 5.1 skyrių). Kontroliuojamųjų kanagliflozino klinikinių tyrimų duomenimis, nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomas galvos svaigimas, ortostatinė hipotenzija ar hipotenzija), suintensyvėjimas buvo stebėtas dažniau, vartojant 300 mg kanagliflozino dozę, ir dažniausiai pasireiškė per pirmuosius tris mėnesius (žr. 4.8 skyrių).

Reikia imtis atsargumo priemonių, skiriant vaistinį preparatą pacientams, kuriems gali būti pavojingas kanagliflozino sukeltas kraujospūdžio sumažėjimas, pvz., širdies ir kraujagyslių liga sergantiems pacientams, kurių aGFG mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, antihipertenziniais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi hipotenzija, diuretikais vartojantiems pacientams arba vyresniems pacientams (≥ 65 metų amžiaus) (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pradėjus gydymą kanagliflozinu, per pirmąsias 6 savaites dėl skysčių trūkumo paprastai buvo stebėtas nedidelis vidutinis aGFG sumažėjimas. Pacientams, kurių polinkis į intravaskulinio kraujo tūrio sumažėjimą yra didesnis, kaip buvo aprašyta pirmiau, kartais buvo stebėtas didesnis aGFG (> 30 %) sumažėjimas, kuris vėliau palengvėjo ir gydymą kanagliflozinu nutraukti prireikė nedažnai (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams reikia patarti, kad praneštų apie skysčių trūkumo organizme simptomus. Kanagliflozino nerekomenduojama vartoti kilpinius diuretikus vartojantiems pacientams (žr. 4.5 skyrių) ar pacientams, kurių organizme trūksta skysčių, pvz., dėl ūminės ligos (pvz., virškinimo trakto liga).

Tuo atveju, kai Vokanamet vartojantiems pacientams yra gretutinių būklių, kurios gali lemti skysčių trūkumą organizme (pvz., virškinimo trakto sutrikimas), rekomenduojama atidžiai stebėti skysčių būklę (pvz., fizinis ištyrimas, kraujospūdžio matavimas, laboratoriniai tyrimai, įskaitant inkstų funkcijos tyrimus) ir elektrolitų koncentracijas serume. Galima apgalvoti laikinai nutraukti gydymą Vokanamet pacientams, kuriems gydymo Vokanamet metu pasireiškia skysčių trūkumas organizme, kol būklė sureguliuojama. Nutraukus gydymą, reikia spręsti dėl dažnesnio gliukozės koncentracijų stebėjimo.

#### Diabetinė ketoacidozė

Buvo pranešta apie retus diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejus, įskaitant gyvybei pavojingus ir mirtinus atvejus, pasireiškusius *SGLT2* inhibitoriais, įskaitant kanaglifloziną, gydytiems pacientams. Kai kuriais atvejais sutrikimo eiga buvo atipinė ir pasireiškė tik vidutinis gliukozės koncentracijų kraujyje padidėjimas (koncentracijos buvo mažesnės už 14 mmol/l [250 mg/dl]). Nežinoma, ar vartojant didesnes kanagliflozino dozes, DKA tikimybė padidėja. DKA pasireiškimo rizika yra didesnė pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos susilpnėjimas ir kuriems reikia insulino.

Pasireiškus nespecifiniams simptomams, pavyzdžiui, pykinimui, vėmimui, anoreksijai, pilvo skausmui, pernelyg dideliu troškuliui, kvėpavimo pasunkėjimui, sumišimui, neįprastam nuovargiui ar mieguistumui, reikia apsvarstyti diabetinės ketoacidozės riziką. Pasireiškus šioms simptomams, reikia nedelsiant ištirti, ar pacientui nėra ketoacidozės, nežiūrint į tai, kokia yra gliukozės koncentracija kraujyje.

Pacientų, kuriems buvo įtarta arba diagnozuota DKA, gydymą Vokanamet reikia nedelsiant nutraukti.

Pacientų, kurie guldomi į ligoninę dėl ūminių sunkių sveikatos sutrikimų, gydymą reikia pertraukti. Jeigu galima, reikia tam tikrą laikotarpį (tam tikrą skaičių dienų) nutraukti Vokanamet vartojimą prieš didelės apimties operaciją, įskaitant pilvo ir bariatrinę, arba bet kokias kitas procedūras, susijusias su ilgu badavimu. Rekomenduojama stebėti ketonų kiekį. Reikia apsvarstyti skirti alternatyvų gliukozės kiekį mažinantį vaistinių preparatų, įskaitant insuliną.

Ketonų kiekį pageidaujama nustatyti šlapime. Gydymą Vokanamet galima atnaujinti, kai ketonų kiekis tampa normalus ir, kai paciento būklė stabilizuojasi.

Prieš pradėdant vartoti Vokanamet, reikia atsižvelgti į veiksnius paciento anamnezėje, kurie gali sukurti sąlygas ketoacidozei atsirasti.

Kai kuriems pacientams nutraukus Vokanamet vartojimą diabetinė ketoacidozė gali užsitęsti, t.y. ji gali tęstis ilgiau nei tikimasi pagal kanagliflozino pusinės eliminacijos periodą kraujo plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Kartu su nuolatine DKA pastebėta užsitęsusi gliukozurija. Nuo kanagliflozino nepriklausomi veiksniai gali būti susiję su pailgėjusiais DKA periodais. Insulino trūkumas gali prisidėti prie diabetinės ketoacidozės pailgėjimo ir todėl turi būti koreguojamas kai tik yra patvirtinamas.

Pacientai, kuriems yra didesnė DKA atsiradimo rizika, yra mažą beta ląstelių funkcijos rezervą turintys pacientai (pvz.: II tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, turintys mažą C peptido rodmenį, arba latentiniu autoimuniniu suaugusiųjų diabetu [LAD] sergantys pacientai, arba pankreatitu persirgę pacientai), pacientai, kurie turi būklių, dėl kurių yra sumažėjęs maisto suvartojimas arba pasireiškia sunki dehidratacija, pacientai, kuriems buvo sumažintos insulino dozės, ir pacientai, kuriems yra padidėjęs insulino poreikis dėl ūminio sveikatos sutrikimo, chirurginės operacijos ar piktnaudžiavimo alkoholiu. Tokie pacientai vartoti *SGLT2* inhibitorius turi atsargiai.

Atnaujinti pacientų, patyrusių DKA gydymo *SGLT2* inhibitoriumi metu, gydymą *SGLT2* inhibitoriumi nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai yra pašalinti kiti nustatyti aiškūs skatinamieji veiksniai.

Kanagliflozino saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems I tipo cukriniu diabetu, nenustatytas ir Vokanamet turi nevartoti pacientai, sergantys I tipo cukriniu diabetu. Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad I tipo cukriniu diabetu sergančius pacientus gydant *SGLT2* inhibitoriais, DKA pasireiškia dažnai.

#### Apatinių galūnių amputacija

Ilgalaikiuose klinikiniuose kanagliflozino tyrimuose su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu su nustatytomis širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL) arba kuriems yra mažiausiai 2 ŠKL rizikos veiksniai, kanagliflozinas buvo susijęs su padidėjusia apatinių galūnių amputacijos rizika, lyginant su placebo (atitinkamai 0,63 įvykio, lyginant su 0,34 įvykio per 100 paciento stebėjimo metų) ir šis padidėjimas pirmiausia pasireiškė pirštams ir vidurinei pėdos daliai (žr. 4.8 skyrių). Ilgalaikiame klinikiniame tyrime su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine inkstų liga, nebuvo pastebėta skirtumo tarp apatinių galūnių amputacijos rizikos pacientams, gydytiems 100 mg kanagliflozinu, lyginant su placebo. Šiame tyrime buvo taikomos toliau nurodytos atsargumo priemonės. Kadangi pagrindinis mechanizmas nenustatytas, amputaciją lemiantys rizikos veiksniai, išskyrus bendruosius rizikos veiksnius, yra nežinomi.

Prieš skiriant Vokanamet, reikia apsvarstyti paciento medicininės istorijos veiksnius, galinčius padidinti amputacijos riziką. Kaip atsargumo priemonę, reikia apsvarstyti atidžiai stebėti pacientus, kuriems yra didelė amputacijos reiškinio rizika, ir informuoti pacientus apie įprastinės prevencinės pėdos priežiūros svarbą bei pakankamos hidratacijos palaikymą. Taip pat reikia apsvarstyti nutraukti gydymą Vokanamet pacientams, kuriems atsirado reiškinio, tokių kaip apatinių galūnių odos opa, infekcija, osteomielitas ar gangrena, lemiančių amputaciją.

### Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Fornjė gangrena)

Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie SGLT2 inhibitorius vartojančioms moterims ir vyrams nustatyto tarpvietės nekrozuojančio fascito (dar vadinamo Fornjė (*Fournier*) gangrena) atvejus. Tai yra retas, bet rimtas grėsmę paciento gyvybei galintis kelti reiškinys, kuriam pasireiškus būtina skubiai imtis chirurginių intervencinių priemonių ir taikyti gydymą antibiotikais.

Pacientus reikėtų informuoti, kad, tuo pat metu pasireiškus skausmui, skausmingumui, eritemai arba patinimui lyties organų arba tarpvietės srityje, taip pat pradėjus karščiuoti arba sunegalavus, reikia kreiptis į gydytoją. Turėtumėte žinoti, kad nekrozuojantis fascitas gali išsivystyti po urogenitalinės infekcijos arba susiformavus abscesui tarpvietės srityje. Įtarus Fornjė gangreną, reikėtų nutraukti gydymą Vokanamet ir kuo skubiau pradėti gydymą (įskaitant gydymą antibiotikais ir negyvų audinių pašalinimą chirurginiu būdu).

### Hematokrito padidėjimas

Hematokrito padidėjimas buvo stebėtas gydymo kanagliflozinu metu (žr. 4.8 skyrių), todėl reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems jau yra padidėjęs hematokritas.

### Senyviems pacientams

Vyresniems pacientams gali būti didesnė skysčių trūkumo organizme rizika, tikėtina, kad jie bus gydomi diuretikais ir dažniau gali būti sutrikusi inkstų funkcija. Pranešta, kad gydant kanagliflozinu 75 metų ir vyresniems pacientams dažniau pasireiškia nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomas galvos svaigimas, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija). Be to, pranešta apie didesnę aGFG sumažėjimą tokiems pacientams (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

### Grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie vulvos ir makšties kandidamikozę moterims ir balanitą ar balanopostitą vyrams. Tai yra susiję su bendrojo natrio ir gliukozės nešiklio 2 (*SGLT2*) slopinimo mechanizmu, dėl kurio padidėja GEŠ (žr. 4.8 skyrių). Didesnė infekcinės ligos atsiradimo rizika yra vyrams ir moterims, kurie anksčiau sirgo grybelių sukelta lytinių organų liga. Balanitas ar balanopostitas visų pirma pasireiškė neapipjaustytiems vyriškos lyties pacientams, kuriems kai kuriais atvejais pasireiškė fimozė ir (arba) reikėjo apipjaustyti. Dauguma grybelių sukeltų lytinių organų infekcinių ligų buvo gydytos lokalaus poveikio priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, kuriuos arba skyrė sveikatos priežiūros specialistas, arba pacientai vartojo savo nuožiūra, tęsdami gydymą Vokanamet.

### Šlapimo takų infekcijos

Poregistraciniu laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie kanagliflozinu gydytiems pacientams pasireiškusias komplikuotas šlapimo takų infekcijas, įskaitant pielonefritą ir urosepsį, dėl kurių dažnai reikėjo pertraukti gydymą. Pacientams, kuriems pasireiškia komplikotų šlapimo takų infekcijų, reikia apsvarstyti laikiną gydymo kanagliflozinu nutraukimą.

### Širdies nepakankamumas

Gydymo III klasės pagal Niujorko širdies asociaciją (angl. New York Heart Association, NYHA) atveju patirtis yra ribota, ir nėra kanagliflozino klinikinių tyrimų patirties IV klasės pagal NYHA atveju.

### Šlapimo laboratoriniai tyrimai

Vokanamet vartojantiems pacientams dėl kanagliflozino veikimo mechanizmo bus teigiami gliukozės nustatymo šlapime mėginiai.

## Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Vokanamet farmakokinetinės sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau tokie tyrimai atlikti su atskiromis veikliosiomis medžiagomis (kanagliflozinu ir metforminu). Kartu vartojami kanagliflozinas (300 mg vieną kartą per parą) ir metforminas (2 000 mg vieną kartą per parą) neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio atskirai vartojamų kanagliflozino arba metformino farmakokinetikai.

### Kanagliflozinas

#### Farmakodinaminė sąveika

##### Diuretikai

Kanagliflozinas gali sustiprinti diuretikų poveikį ir didinti dehidratacijos bei hipotenzijos riziką (žr. 4.4 skyrių).

Kanagliflozino nerekomenduojama vartoti kilpinius diuretikus vartojantiems pacientams.

##### Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai (pvz., sulfonilurėjos dariniai) gali sukelti hipoglikemiją. Todėl vartojant kartu su Vokanamet, gali tekti sumažinti insulino ir insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę, reikalingą hipoglikemijos rizikai sumažinti (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

#### Farmakokinetinė sąveika

##### Kitų vaistinių preparatų poveikis kanagliflozinui

Daugiausia kanagliflozino metabolizuojama gliukuronidų konjugacijos būdu, veikiant UDP gliukuronoziltransferazėms 1A9 (UGT1A9) ir 2B4 (UGT2B4). Kanaglifloziną perneša P glikoproteinas (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymas (KVAB).

Fermentą sužadinantys vaistiniai preparatai (pvz., jonažolės preparatai [*Hypericum perforatum*], rifampicinas, barbitūratai, fenitoinas, karbamazepinas, ritonaviras, efavirenzas) gali sukelti kanagliflozino ekspozicijos sumažėjimą. Po kanagliflozino pavartojimo kartu su rifampicinu (įvairius aktyvios pernašos nešiklius ir vaistinių preparatų metabolizmą veikiančius fermentus sužadinantis vaistinis preparatas), buvo stebėtas atitinkamai 51 % ir 28 % kanagliflozino sisteminės ekspozicijos (ploto po kreive, *AUC*) ir didžiausios koncentracijos (*C<sub>max</sub>*) sumažėjimas. Dėl tokio kanagliflozino ekspozicijos sumažėjimo gali sumažėti veiksmingumas.

Jeigu kartu su kanagliflozinu reikia skirti šiuos UGT fermentus ir baltymus nešiklius sužadinančius vaistinius preparatus, vertinant kanagliflozino poveikį, reikia stebėti glikemijos kontrolę. Jeigu kanaglifloziną reikia skirti vartoti kartu su šiuos UGT fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais, Vokanamet dozę reikia apgalvotai padidinti iki 150 mg du kartus per parą, jeigu pacientas toleruoja 50 mg kanagliflozino dozę du kartus per parą, ir reikia papildomai kontroliuoti glikemiją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kolestiraminas gali mažinti kanagliflozino ekspoziciją. Kanagliflozino dozę reikia išgerti ne vėliau kaip 1 valandą prieš arba praėjus 4-6 valandoms po tulžies rūgštis surišančio vaistinio preparato pavartojimo, kad būtų išvengta galimo absorbcijos sutrikimo.

Sąveikos tyrimai rodo, kad kanagliflozino farmakokinetikos neveikia metforminas, hidrochlorotiazidas, geriamieji kontraceptikai (etinilestradiolis ir levonorgestrelis), ciklosporinas ir (arba) probenecidas.

#### Kanagliflozino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

##### *Digoksinas*

7 paras vartojant 300 mg kanagliflozino dozę vieną kartą per parą ir pavartojus kartu vienkartinę 0,5 mg digoksino dozę, o kitas 6 paras vartojant po 0,25 mg per parą, digoksino *AUC* padidėjo 20 %, o digoksino *C<sub>max</sub>* padidėjo 36 % (tikriausiai, kad dėl P-gp slopinimo). Pastebėta, kad kanagliflozinas slopina P-gp *in vitro*. Pacientus, vartojančius digoksiną ar kitokius širdies glikozidus (pvz., digitoksiną), reikia tinkamai stebėti.

##### *Litis*

Kartu su ličiu vartojamas SGLT2 inhibitorius gali sumažinti ličio koncentracijas kraujo serume. Gydomo kanagliflozinu metu, ypač gydymo pradžioje ir koreguojant dozę, reikia atidžiau stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

##### *Dabigatranas*

Kanagliflozino (silpno poveikio P-gp inhibitoriaus) vartojimas kartu su dabigatrano eteksilatu (P-gp substratu) netirtas. Vartojant kartu kanaglifloziną, gali padidėti dabigatrano koncentracijos, todėl dabigatraną skiriant vartoti kartu su kanagliflozinu, pacientą reikia stebėti (stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba anemijos požymių).

##### *Simvastatinas*

6 paras vartojant 300 mg kanagliflozino dozę vieną kartą per parą ir pavartojus kartu vienkartinę 40 mg simvastatino (CYP3A4 substratas) dozę, simvastatino *AUC* padidėjo 12 %, o simvastatino *C<sub>max</sub>* padidėjo 9 % bei 18 % padidėjo simvastatino rūgšties *AUC*, o simvastatino rūgšties *C<sub>max</sub>* padidėjo 26 %. Simvastatino ir simvastatino rūgšties ekspozicijų padidėjimas nelaikomi kliniškai reikšmingais.

Negalima atmesti, kad žarnų lygyje kanagliflozinas slopina krūties vėžio atsparumo baltymą (KVAB, angl. *breast cancer resistance protein* (BCRP)) ir todėl gali būti didesnė ekspozicija vaistiniams preparatams, kuriuos perneša KVAB, pvz., kai kuriems statinams, tokiems kaip rozuvastatinas ir kai kuriems vaistiniams preparatams nuo vėžio.

Sąveikos tyrimų duomenimis, kanagliflozinas pusiausvyros apykaitos sąlygomis nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio metformino, geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelis), glibenklamido, paracetamolio, hidrochlorotiazido ar varfarino farmakokinetikai.

#### Vaistinio preparato poveikis laboratoriniams tyrimams

##### 1,5–AG analizė

Kanagliflozino sukeltas padidėjęs gliukozės išsiskyrimas su šlapimu gali klaidingai sumažinti 1,5–anhidroglicitolio (1,5–AG) kiekį ir todėl 1,5–AG matavimai vertinant glikemijos kontrolę gali būti nepatikimi. Todėl pacientams, vartojantiems Vokanamet, 1,5–AG analizė neturi būti naudojama glikemijos kontrolei vertinti. Dėl tolimesnės informacijos gali būti patartina kreiptis į konkretaus 1,5–AG testo gamintoją.

##### *Metforminas*

#### Kartu vartoti nerekomenduojama

##### Alkoholis

Intoksikacija alkoholiu yra susijusi su padidėjusia pieno rūgšties acidozės rizika (ypač badavimo, prastos mitybos ar kepenų funkcijos sutrikimo atvejais) dėl Vokanamet veikliosios medžiagos

metformino (žr. 4.4 skyrių). Reikia vengti vartoti alkoholio ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alkoholio.

#### Jodo turinčios kontrastinės medžiagos

Jodo turinčių kontrastinių preparatų suleidimas į veną rentgenologinių tyrimų metu gali lemti inkstų nepakankamumą, sukeliantį metformino kaupimąsi organizme ir pieno rūgšties acidozės riziką. Taigi, prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu Vokanamet vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### Katijoniniai vaistiniai preparatai

Galima katijoninių vaistinių preparatų, išskiriamų inkstų kanalėlių sekrecijos būdu (pvz., cimetidino), sąveika su metforminu dėl bendros inkstų kanalėlių transporto sistemos. Tyrimo, kuriame dalyvavo septyni sveiki savanoriai, metu nustatyta, kad vartojant po 400 mg cimetidino du kartus per parą metformino  $AUC$  ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) padidėjo atitinkamai 50 % ir 81 %. Todėl kartu vartojant katijoninius vaistinius preparatus, kurie šalinami inkstų kanalėlių sekrecijos būdu, reikia atsižvelgti į nuodugnius glikemijos kontrolės tyrimus, dozės parinkimą pagal rekomenduojamą dozavimą ir cukrinio diabeto gydymo pokyčius (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

#### Deriniai, kuriuos vartojant reikia imtis atsargumo priemonių

Kai kurie vaistiniai preparatai gali neigiamai veikti inkstų funkciją ir gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką, pvz., NVNU, įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės (COX) II inhibitorius, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ypač kilpiniai diuretikai. Pradedant vartoti arba vartojant tokius vaistinius preparatus kartu su Vokanamet, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Glikokortikoidai (sisteminio ir lokalaus vartojimo), beta-2 agonistai ir diuretikai didina gliukozės kiekį kraujyje. Apie tai reikia informuoti pacientą bei dažniau, ypač pradedant vartoti tokius vaistinius preparatus, atlikti gliukozės kiekio kraujyje tyrimus. Jei būtina, gydymo kartu su kitu vaistiniu preparatu metu bei jį baigus reikia koreguoti antihiperglikeminio vaistinio preparato dozę.

Dėl inkstų funkcijos mažinimo potencialo diuretikai (ypač kilpiniai diuretikai) gali padidinti su metforminu susijusios pieno rūgšties acidozės riziką.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie vieno kanagliflozino arba Vokanamet vartojimą moterims nėštumo metu, nėra. Su gyvūnais atlikti kanagliflozino tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Gausūs duomenys apie merformino vartojimą nėščioms moterims (daugiau kaip 1 000 baigčių) iš registro duomenimis grįsto kohortų tyrimo ir mokslinėje literatūroje paskelbtų duomenų (metaanalizių, klinikinių tyrimų ir registrų) nerodo metformino sąsajų su įgimtų formavimosi ydų rizikos padidėjimu. Tyrimai su gyvūnais kenksmingo metformino poveikio nėštumo eigai, embriono ir vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Vokanamet nėštumo metu vartoti negalima. Kai yra nustatomas nėštumas, gydymą Vokanamet reikia nutraukti.

#### Žindymas

Tyrimų su žindančiais gyvūnais ir Vokanamet veikliųjų medžiagų deriniu neatlikta. Nežinoma, ar kanagliflozinas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Turimi farmakodinaminių /

toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys parodė, kad kanagliflozinas ar jo metabolitai išsiskiria į pieną, taip pat gauti duomenys apie farmakologinį poveikį žindomiems žiurkių, gaunančių kanaglifloziną, jaunikliams (žr. 5.3 skyrių). Metforminas į motinos pieną išskiriamas mažais kiekiais. Rizikos naujagimiams / kūdikiams atmesti negalima. Vokanamet neturi būti vartojamas žindymo metu.

#### Vaisingumas

Vokanamet poveikis žmogaus vaisingumui netirtas. Tyrimų su gyvūnais metu nepastebėta jokio kanagliflozino ir metformino poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Vokanamet gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto pacientus reikia perspėti apie hipoglikemijos riziką vartojant Vokanamet papildomam gydymui kartu su insulinu arba insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais bei nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomo galvos svaigimo) rizikos padidėjimą (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Kanagliflozinas

#### Saugumo duomenų santrauka

Kanagliflozino saugumas buvo įvertintas 22 645 pacientams, kuriems diagnozuotas II tipo cukrinis diabetas, įskaitant 16 334 pacientus, gydytus kanagliflozinu kartu su metforminu. Be to, buvo atliktas 18 savaičių trukmės dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas II fazės tyrimas, skiriant du kartus per parą kanagliflozino 50 mg arba 150 mg papildomai prie 500 mg metformino. Tyrime dalyvavo 279 pacientai, iš kurių 186 pacientams buvo skiriamas metforminas ir papildomai kanagliflozinas.

Pagrindinis saugumo ir toleravimo įvertinimas buvo atliktas, bendrai analizuojant ( $n = 2\,313$ ) keturių 26 savaičių trukmės placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenis (monoterapijos ir papildomo gydymo kartu su metforminu, metforminu ir sulfonilurėjos dariniu bei metforminu ir pioglitazonu). Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gydymo metu buvo pranešta dažniausiai, buvo hipoglikemija, vartojant kartu su insulinu ar sulfonilurėjos dariniu; vulvos ir makšties kandidamikozė, šlapimo organų infekcinė liga ir poliurija ar polakiurija (t. y., dažnas šlapinimasis). Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko nutraukti gydymą  $\geq 0,5\%$  visų kanagliflozinu gydytų pacientų šių tyrimų metu, buvo vulvos ir makšties kandidamikozė ( $0,7\%$  moteriškos lyties pacienčių) ir balanitas ar balanopostitas ( $0,5\%$  vyriškos lyties pacientų). Buvo atlikta papildoma saugumo duomenų, gautų visos kanagliflozino programos (placebu ir aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų) metu, analizė (įskaitant ilgalaikius duomenis), siekiant įvertinti nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos buvo pranešta, kad būtų nustatytos nepageidaujamos reakcijos (žr. 2 lentelę) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas lentelėje 2 yra pagrįsti pirmiau aprašytų placebo ir aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų bendros analizės duomenimis. Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo praneštos pasauliniu mastu kanagliflozinui patekus į rinką, taip pat yra įtrauktos į šią lentelę. Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos suklasifikuotos pagal dažnį ir organų sistemų klases. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**2 lentelė: Nepageidaujamų reakcijų (MedDRA) santrauka lentelėje, paremta placebo<sup>e</sup> ir aktyviai kontroliuojamais tyrimais<sup>e</sup> ir vaistui patekus į rinką**

| Organų sistemų klasės<br>Dažnis                                 | Nepageidaujama reakcija                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Infekcijos ir infestacijos</i></b>                        |                                                                                                                                                                                                     |
| Labai dažnas                                                    | Vulvos ir makšties kandidamikozė <sup>b, j</sup>                                                                                                                                                    |
| Dažnas                                                          | Balanitas ar balanopostitas <sup>b, k</sup> , šlapimo takų infekcija <sup>c</sup> (vaistiniam preparatui patekus į rinką pranešta apie pielonefritą ir urosepsį)                                    |
| Dažnis nežinomas                                                | Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Fornjė gangrena) <sup>d</sup>                                                                                                                                   |
| <b><i>Imuninės sistemos sutrikimai</i></b>                      |                                                                                                                                                                                                     |
| Retas                                                           | Anafilaksinė reakcija                                                                                                                                                                               |
| <b><i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i></b>                 |                                                                                                                                                                                                     |
| Labai dažnas                                                    | Hipoglikemija, vartojant kartu su insulinu ar sulfonilurėjos dariniu <sup>c</sup>                                                                                                                   |
| Nedažnas                                                        | Dehidratacija <sup>a</sup>                                                                                                                                                                          |
| Retas                                                           | Diabetinė ketoacidozė <sup>b</sup>                                                                                                                                                                  |
| <b><i>Nervų sistemos sutrikimai</i></b>                         |                                                                                                                                                                                                     |
| Nedažnas                                                        | Nuo padėties priklausomas galvos svaigimas <sup>a</sup> , apalpinimas <sup>a</sup>                                                                                                                  |
| <b><i>Kraujagyslių sutrikimai</i></b>                           |                                                                                                                                                                                                     |
| Nedažnas                                                        | Hipotenzija <sup>a</sup> , ortostatinė hipotenzija <sup>a</sup>                                                                                                                                     |
| <b><i>Virškinimo trakto sutrikimai</i></b>                      |                                                                                                                                                                                                     |
| Dažnas                                                          | Vidurių užkietėjimas, troškulys <sup>f</sup> , pykinimas                                                                                                                                            |
| <b><i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i></b>               |                                                                                                                                                                                                     |
| Nedažnas                                                        | Padidėjęs jautrumas šviesai, išbėrimas <sup>g</sup> , dilgėlinė                                                                                                                                     |
| Retas                                                           | Angioneurozinė edema                                                                                                                                                                                |
| <b><i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i></b> |                                                                                                                                                                                                     |
| Nedažnas                                                        | Kaulų lūžis <sup>h</sup>                                                                                                                                                                            |
| <b><i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i></b>                 |                                                                                                                                                                                                     |
| Dažnas                                                          | Poliurija ar polakiurija <sup>i</sup>                                                                                                                                                               |
| Nedažnas                                                        | Inkstų nepakankamumas (daugiausia skysčių netekimo sąlygomis)                                                                                                                                       |
| <b><i>Tyrimai</i></b>                                           |                                                                                                                                                                                                     |
| Dažnas                                                          | Dislipidemija <sup>l</sup> , padidėjęs hematokritas <sup>b, m</sup>                                                                                                                                 |
| Nedažnas                                                        | Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje <sup>b, n</sup> , padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje <sup>b, o</sup> , padidėjęs kalio kiekis kraujyje <sup>b, p</sup> , fosfatato kiekis kraujyje <sup>q</sup> |
| <b><i>Chirurginės ir terapinės procedūros</i></b>               |                                                                                                                                                                                                     |
| Nedažnas                                                        | Apatinių galūnių amputacija (daugiausia pirštų ir vidurinės pėdos dalies), ypač pacientams, kuriems yra didelė širdies ligos rizika <sup>b</sup>                                                    |

<sup>a</sup> Susijęs su skysčių trūkumu organizme (žr. 4.4 skyrių) ir nepageidaujamų reakcijų (NR) aprašymu toliau.

<sup>b</sup> Žr. 4.4 skyrių ir NR aprašymą toliau.

<sup>c</sup> Žr. NR aprašymą toliau.

<sup>d</sup> Žr. 4.4 skyrių.

<sup>e</sup> Atskirų pagrindžiamųjų tyrimų (įskaitant tyrimus su pacientais, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, senyvais pacientais [nuo ≥ 55 metų amžiaus iki ≤ 80 metų amžiaus] ir pacientais, kuriems yra padidėjusi

kardiovaskulinė ir inkstų ligos rizika) saugumo duomenys dažniausiai atitiko šioje lentelėje nurodytas nepageidaujamas reakcijas.

- <sup>f</sup> Troškulys apima troškulio, burnos džiūvimo ir polidipsijos sąvokas.
- <sup>g</sup> Išbėrimas apima eritematozinio išbėrimo, generalizuoto išbėrimo, dėminio išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, papulinio išbėrimo, niežtinčiojo išbėrimo, pūslinio išbėrimo ir vezikulinio išbėrimo sąvokas.
- <sup>h</sup> Susiję su kaulų lūžiais; žr. NR aprašymą žemiau.
- <sup>i</sup> Poliurija ar polakiurija apima poliurijos, polakiurijos, skubaus poreikio pasišlapinti, šlapinimosi naktimis ir padidėjusio šlapimo išsiskyrimo sąvokas.
- <sup>j</sup> Vulvos ir makšties kandidamikozė apima vulvos ir makšties kandidamikozės, grybelių sukeltos vulvos ir makšties infekcijos, vulvovaginito, makšties infekcijos, vulvito ir grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos sąvokas.
- <sup>k</sup> Balanitas ar balanopostitas apima balanito, balanopostito, kandidamikozinio balanito ir grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos sąvokas.
- <sup>l</sup> Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis padidėjimas vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes, palyginti su placebo, buvo atitinkamai: bendrojo cholesterolio 3,4 % ir 5,2 %, palyginti su 0,9 %; DTL cholesterolio 9,4 % ir 10,3 %, palyginti su 4,0 %; MTL cholesterolio 5,7 % ir 9,3 %, palyginti su 1,3 %; ne DTL cholesterolio 2,2 % ir 4,4 %, palyginti su 0,7 %; trigliceridų 2,4 % ir 0,0 %, palyginti su 7,6 %.
- <sup>m</sup> Palyginti su pradiniu, vidutinis hematokrito pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo atitinkamai 2,4 % ir 2,5 %, palyginti su 0,0 % vartojant placebo.
- <sup>n</sup> Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis kreatinino koncentracijos pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo atitinkamai 2,8 % ir 4,0 %, palyginti su 1,5 % vartojant placebo.
- <sup>o</sup> Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis kraujo šlapalo azoto koncentracijos pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo atitinkamai 17,1 % ir 18,0 %, palyginti su 2,7 % vartojant placebo.
- <sup>p</sup> Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis kalio koncentracijos kraujyje pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo atitinkamai 0,5 % ir 1,0 %, palyginti su 0,6 % vartojant placebo.
- <sup>q</sup> Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis serumo fosfato kiekio pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo 3,6 % ir 5,1 %, palyginti su 1,5 % vartojant placebo.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### Apatinių galūnių amputacija

Pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems nustatytos širdies ir kraujagyslių ligos arba mažiausiai du širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai, kanagliflozino vartojimas buvo susijęs su didesne apatinių galūnių amputacijos rizika, kaip pastebėta integruotoje CANVAS programoje, kuri susideda iš CANVAS ir CANVAS-R, dviejų didelių, ilgalaikių atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose buvo vertinami 10 134 pacientai. Disbalansas pasireiškė jau per pirmąsias 26 gydymo savaites. Pacientai tyrimuose CANVAS ir CANVAS-R buvo stebimi, atitinkamai, maždaug 5,7 ir 2,1 metus. Nepriklausomai nuo gydymo kanagliflozinu ar placebo, amputacijos rizika buvo didesnė pacientams, kuriems jau yra buvusi amputacija, periferinė kraujagyslių liga ir neuropatija. Apatinių galūnių amputacijos rizika nebuvo priklausoma nuo dozės. Integruotos CANVAS programos amputacijos rezultatai pateikti 3 lentelėje.

Ilgalaikiame inkstų ligų baigčių tyrime, kuriame dalyvavo 4 397 pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine inkstų liga, nebuvo skirtumo tarp apatinių galūnių amputacijos rizikos, susijusios su 100 mg kanagliflozino vartojimu, lyginant su placebo (atitinkamai, 1,2 įvykio, lyginant su 1,1 įvykio per 100 paciento stebėjimo metų [RS: 1,11; 95 % PI 0,79, 1,56]) (žr. 4.4 skyrių). Kituose 2 tipo cukrinio diabeto tyrimuose su kanagliflozinu, kuriuose dalyvavo bendroji cukriniu diabetu sergančių 8 114 pacientų populiacija, nebuvo pastebėta kokio nors apatinių galūnių amputacijos rizikos skirtumo, lyginant su kontrole.

**3 lentelė: Integruotos amputacijų analizės CANVAS ir CANVAS-R tyrimuose**

|                                                                | <b>Placebas<br/>N = 4 344</b> | <b>kanagliflozinas<br/>N = 5 790</b> |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| Bendras tiriamųjų, kuriems pasireiškė įvykiai, skaičius, n (%) | 47 (1,1)                      | 140 (2,4)                            |
| Pasireiškimo dažnis (per 100 pacientų metų)                    | 0,34                          | 0,63                                 |
| RS (95 % PI), lyginant su placebo                              |                               | 1,97 (1,41, 2,75)                    |
| Maža amputacija, n (%)*                                        | 34 iš 47 (72,3)               | 99 iš 140 (70,7)                     |

|                                       |                 |                  |
|---------------------------------------|-----------------|------------------|
| Didelė amputacija, n (%) <sup>†</sup> | 13 iš 47 (27,7) | 41 iš 140 (29,3) |
|---------------------------------------|-----------------|------------------|

Pastaba: dažnis parentas pacientų, kuriems buvo atlikta mažiausiai viena amputacija, skaičiumi, o ne bendru amputacijų skaičiumi. Tolesnis pacientų stebėjimas skaičiuojamas nuo 1 dienos iki pirmos amputacijos dienos. Kai kuriems pacientams buvo atlikta daugiau nei viena amputacija. Mažų ir didelių amputacijų procentas parentas didžiausio masto amputacija kiekvienam pacientui.

\* Pirštų ir vidurinės pėdos dalies

† Kulkšnies, žemiau kelio ir virš kelio

CANVAS programoje tiriamiesiems, kuriems buvo atlikta amputacija, dažniausios sritys (71 %) abiejose gydymo grupėse buvo pirštai ir vidurinė pėdos dalis (žr. 3 lentelę). Dauginės amputacijos (kai kurios jų apima abi apatines galūnes) buvo stebėtos retai ir panašiomis proporcijomis abiejose gydymo grupėse.

Dažniausi medicininiai įvykiai, susiję su amputacijos poreikiu abiejose gydymo grupėse, buvo apatinių galūnių infekcijos, diabetinės pėdos opa, periferinių arterijų liga ir gangrena (žr. 4.4 skyrių).

#### Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme

Keturių 26 savaičių trukmės placebo kontroliuojamųjų tyrimų bendros analizės duomenimis, nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomo galvos svaigimo, ortostatinės hipotenzijos, hipotenzijos, dehidratacijos ir apalpimo), dažnis buvo 1,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, 1,3 %, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir 1,1 %, vartojant placebo. Dažnis gydant kanagliflozinu dviejų aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų metu buvo panašus į palyginamojo vaistinio preparato.

Viename iš tikslinių ilgalaikių kardiovaskulinių tyrimų (CANVAS), kuriame daugiausiai dalyvavo vyresni pacientai, kuriems cukrinio diabeto komplikacijos buvo dažnesnės, duomenimis, nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, pasireiškimo dažnis buvo 2,3, vartojant 100 mg kanagliflozino, 2,9, vartojant 300 mg kanagliflozino, ir 1,9, vartojant placebo, įvykio per 100 paciento metų.

Siekiant įvertinti šių nepageidaujamų reakcijų rizikos veiksnius, buvo atlikta didesnė bendra pacientų, dalyvavusių 13-oje kontroliuojamųjų III ir IV fazės tyrimų, kuriuose buvo tirtos abi kanagliflozino dozės, duomenų analizė (n = 12 441). Šios bendros analizės duomenimis, kilpinius diuretikus vartojantiems pacientams, pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, bei 75 metų ir vyresniems pacientams šių nepageidaujamų reakcijų dažnis dažniausiai buvo didesnis. Pasireiškimo dažnis kilpinius diuretikus vartojantiems pacientams buvo 5,0, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir 5,7, vartojant 300 mg kanagliflozino, palyginti su 4,1 įvykio per 100 paciento metų kontrolinėje grupėje. Pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, pasireiškimo dažnis buvo 5,2, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir 5,4, vartojant 300 mg kanagliflozino, palyginti su 3,1 įvykio per 100 paciento metų kontrolinėje grupėje. Pasireiškimo dažnis 75 metų ir vyresniems pacientams buvo 5,3, vartojant 100 mg kanagliflozino, ir 6,1, vartojant 300 mg kanagliflozino, palyginti su 2,4 įvykio per 100 paciento metų kontrolinėje grupėje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo ir didesnės bendros analizės duomenimis, taip pat kaip ir tikslinio inkstų ligų baigčių tyrimo duomenimis, gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, ir sunkių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, atvejų vartojant kanagliflozino nepadaugėjo.

#### Hipoglikemija pagalbinio gydymo kartu su insulinu ar insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais atveju

Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis gydymo, įskaitant placebo, grupėse buvo mažas (maždaug 4 %), skiriant monoterapiją arba pagalbinį gydymą kartu su metforminu. Kai kanagliflozinas buvo skirtas papildomam gydymui kartu su insulinu, hipoglikemija pasireiškė atitinkamai 49,3 %, 48,2 % ir 36,8 % pacientų, gydytų 100 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą, 300 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą ir placebo, o sunki hipoglikemija pasireiškė atitinkamai 1,8 %, 2,7 % ir 2,5 % pacientų, gydytų

100 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą, 300 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą ir placebo. Kanaglifloziną paskyrus papildomai kartu su sulfonilurėjos dariniu, hipoglikemija pasireiškė atitinkamai 4,1 %, 12,5 % ir 5,8 % pacientų, gydytų 100 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą, 300 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą ir placebo (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

#### Grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos

Buvo pranešta, kad vulvos ir makšties kandidamikoze (įskaitant grybelių sukeltas vulvos ir makšties infekcines ligas) pasireiškė atitinkamai 10,4 % ir 11,4 % moteriškos lyties pacienčių, gydytų 100 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą ir 300 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą, palyginti su 3,2 % placebo vartojusių moteriškos lyties pacienčių. Dauguma pranešimų apie vulvos ir makšties kandidamikoze gauta per pirmuosius keturis gydymo kanagliflozinu mėnesius. Daugiau kaip viena infekcinė liga buvo diagnozuota 2,3 % kanaglifloziną vartojusių moteriškos lyties pacienčių. Iš viso 0,7 % moteriškos lyties pacienčių nutraukė kanagliflozino vartojimą dėl vulvos ir makšties kandidamikozės (žr. 4.4 skyrių). CANVAS programoje infekcijos medianos trukmė buvo ilgesnė kanagliflozino grupėje, lyginant su placebo grupe.

Kandidamikozinis balanitas ar balanopostitas vyriškos lyties asmenims pasireiškė 2,98 ir 0,79 įvykio per 100 paciento metų dažniu, atitinkamai, vartojant kanaglifloziną ir placebo. Daugiau kaip viena infekcinė liga buvo diagnozuota 2,4 % kanaglifloziną vartojusių vyriškos lyties pacientų. Kanagliflozino nutraukimas vyriškos lyties asmenims dėl kandidamikozinio balanito ar balanopostito pasireiškė 0,37 įvykio per 100 paciento metų dažniu. Pranešimų apie fimozę dažnis buvo 0,39 ir 0,07 įvykio per 100 paciento metų, atitinkamai, vartojant kanaglifloziną ir placebo. Apipjaustymas buvo atliktas 0,31 ir 0,09 įvykio per 100 paciento metų dažniu, atitinkamai, vartojant kanaglifloziną ir placebo (žr. 4.4 skyrių).

#### Šlapimo takų infekcijos

Klinikinių tyrimų metu apie šlapimo organų infekcines ligas dažniau buvo pranešta, vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą (atitinkamai 5,9 %, palyginti su 4,3 %), palyginti su 4,0 % placebo vartojimo atveju. Dauguma infekcinių ligų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo, o sunkių nepageidaujamų reakcijų nepadaugėjo. Šių tyrimų metu tiriamieji reagavo į įprastą gydymą, tęsdami gydymą kanagliflozinu.

Tačiau poregistraciniu laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie kanagliflozinu gydytiems pacientams pasireiškusias komplikuotas šlapimo takų infekcijas, įskaitant pielonefritą ir urosepsį, dėl kurių dažnai reikėjo pertraukti gydymą.

#### Kaulų lūžis

Kardiovaskulinio tyrimo (CANVAS), kuriame dalyvavo 4 327 gydyti tiriamieji, kuriems nustatyta širdies ir kraujagyslių liga arba yra mažiausiai du jos rizikos veiksniai, metu visų ištirtų kaulų lūžių dažnis buvo 1,6, 1,8 ir 1,1 per 100 paciento stebėjimo metų, atitinkamai vartojusių kanagliflozino 100 mg, 300 mg ir placebo; lūžio disbalansas pradžioje atsiradavo per pirmąsias 26 gydymo savaites.

Kitų dviejų ilgalaikių tyrimų metu ir tyrimų, atliktų su cukriniu diabetu sergančiais pacientais, metu nebuvo pastebėta kokio nors kaulų lūžių rizikos skirtumo tarp vartojusių kanagliflozino, lyginant su kontrole. Antrajame širdies ir kraujagyslių tyrime (CANVAS-R) iš 5 807 gydytų tiriamųjų, kuriems nustatyta širdies ir kraujagyslių liga arba yra mažiausiai du jos rizikos veiksniai, visų ištirtų kaulų lūžių pasireiškimo dažnis buvo 1,1 ir 1,3 įvykio per 100 paciento stebėjimo metų, atitinkamai, vartojant kanaglifloziną ir placebo.

Ilgalaikiame inkstų ligų baigčių tyrime, kuriame dalyvavo 4 397 gydyti tiriamieji, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine inkstų liga, visų ištirtų kaulų lūžių pasireiškimo dažnis buvo 1,2 įvykio per 100 paciento stebėjimo metų, tiek gydytų 100 mg kanagliflozinu, tiek vartojusių placebo. Kitų II tipo cukrinio diabeto gydymo kanagliflozinu tyrimų metu, kuriuose buvo įtraukti 7 729 cukriniu diabetu sergantys pacientai ir kuriems buvo ištirti kaulų lūžiai, visų ištirtų kaulų lūžių pasireiškimo

dažnis buvo 1,2 ir 1,1 per 100 paciento stebėjimo metų, atitinkamai, vartojant kanaglifloziną ir kontrolę. Po 104 gydymo savaitių kanagliflozinas nepalankiai neveikė kaulų mineralų tankio.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyviems pacientams*

Remiantis bendra 13 placebo kontroliuojamų ir aktyviai kontroliuojamų tyrimų duomenų analize, kanagliflozino saugumo vyresniems pacientams duomenys dažniausiai atitiko jaunesnių pacientų duomenis. 75 metų ir vyresniems pacientams dažniau pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme (pvz., nuo padėties priklausomas galvos svaigimas, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija), kurių pasireiškimo dažnis buvo atitinkamai 5,3, 6,1 ir 2,4 įvykio per 100 paciento metų, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą ir kontrolinėje grupėje. Buvo pranešta apie aGFG sumažėjimą -3,4 ir -4,7 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, vartojant 100 mg kanagliflozino ir atitinkamai 300 mg kanagliflozino, palyginti su kontroline grupe (-4,2 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>). Vidutinis pradinis aGFG buvo 62,5, 64,7 ir 63,5 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, atitinkamai, vartojant 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir kontrolinėje grupėje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių pradinis aGFG yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> buvo didesnis nepageidaujimų reakcijų pasireiškimas, susijęs su skysčių trūkumu (pvz., nuo padėties priklausomas galvos svaigimas, ortostatinė hipotenzija, hipotenzija), kai pasireiškimo dažnis buvo 5,3, 5,1 ir 3,1 įvykio per 100 paciento metų, vartojant, atitinkamai, 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir placebo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Bendras padidėjusio kalio kiekio serume pasireiškimo dažnis buvo didesnis pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, kurio pasireiškimo dažnis buvo 4,9, 6,1 ir 5,4 įvykio per 100 paciento metų, vartojant, atitinkamai, 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir placebo. Apskritai, padidėjimas buvo laikinas ir nereikėjo specifinio gydymo.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, buvo pastebėtas kreatinino kiekio serume padidėjimas iki 9,2 μmol/l ir KŠA maždaug 1,0 mmol/l, vartojant abi kanagliflozino dozes. Didesnio aGFG (> 30 %) sumažėjimo pasireiškimo dažnis bet kuriuo gydymo laikotarpiu buvo 7,3, 8,1 ir 6,5 įvykio per 100 paciento metų, vartojant, atitinkamai 100 kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir placebo. Vertinant paskutinę reikšmę, tokio sumažėjimo pasireiškimo dažnis buvo 3,3 pacientams, gydytiems 100 mg kanagliflozino, 2,7 gydytiems 300 mg kanagliflozino ir 3,7 įvykio per 100 paciento metų, vartojant placebo (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, gydytiems kanagliflozinu, nepriklausomai nuo pradinio aGFG, sumažėjo pradinis vidutinis aGFG. Po to, aGFG buvo palaikomas arba palaipsniui didinamas tęsiant gydymą. Nutraukus gydymą vidutinė aGFG vertė grįžo į pradinę, o tai rodo, kad hemodinaminiai pokyčiai gali turėti įtakos šiems inkstų funkcijos pokyčiams.

#### Metforminas

4 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pagal OSK ir dažnį, kurios buvo nustatytos pacientams, vartojusiems vien metforminą ir kurių nebuvo stebėta tarp pacientų, vartojusių kanaglifloziną. Dažnio kategorijos pagrįstos informacija, pateikta metformino preparato charakteristikų santraukoje.

**4 lentelė: Metformino nepageidaujimų reakcijų dažnis, remiantis klinikiniais tyrimais ir vaistui patekus į rinką**

| Organų sistemų klasės<br>Dažnis          | Nepageidaujama reakcija                          |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b> |                                                  |
| Dažni                                    | Vitamino B12 sumažėjimas / trūkumas <sup>a</sup> |
| Labai reti                               | Laktoacidozė                                     |

|                                                           |                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b><i>Nervų sistemos sutrikimai</i></b>                   |                                                  |
| Dažni                                                     | Skonio sutrikimas                                |
| <b><i>Virškinimo trakto sutrikimai</i></b>                |                                                  |
| Labai dažni                                               | Virškinimo trakto simptomai <sup>b</sup>         |
| <b><i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i></b>         |                                                  |
| Labai reti                                                | Eritema, niežulys, dilgėlinė                     |
| <b><i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i></b> |                                                  |
| Labai reti                                                | Nenormalūs kepenų funkcijos rodikliai, hepatitas |

<sup>a</sup> Metforminas dažnai gali mažinti vitamino B12 kiekį kraujo serume, dėl to gali pasireikšti kliniškai reikšmingas vitamino B12 trūkumas (pvz., megaloblastinė anemija). Vitamino B12 kiekio sumažėjimo rizika didėja didėjant metformino dozei, ilgėjant gydymo trukmei ir (arba) pacientams, kuriems yra žinomų rizikos veiksnių, sukeliančių vitamino B12 trūkumą. Šiems pacientams rekomenduojama periodiškai stebėti vitamino B12 kiekį kraujo serume.

<sup>b</sup> Virškinimo trakto simptomai, pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito netekimas dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje ir daugumoje atvejų praeina savaime.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

## **4.9 Perdozavimas**

### Kanagliflozinas

Sveiki tiriamieji iki 1 600 mg vienkartinės kanagliflozino dozės ir pacientai, sergantys II tipo cukriniu diabetu, gydymą 300 mg kanagliflozinu doze du kartus per parą 12 savaičių paprastai toleravo gerai.

### Metforminas

Pavartota ne didesnė kaip 85 g metformino hidrochlorido dozė hipoglikemijos nesukėlė, tačiau tokiomis aplinkybėmis pasireiškė pieno rūgšties acidozė. Didelis metformino perdozavimas arba lydimi rizika gali lemti pieno rūgšties acidozę. Pieno rūgšties acidozė yra kritiškas sutrikimas ir jį būtina gydyti ligoninėje. Veiksmingiausias metodas laktatui ir metforminui iš organizmo šalinti yra hemodializė.

### Gydymas

Vokanamet perdozavimo atveju tikslinga taikyti įprastas palaikomąsias priemones (pvz., neabsorbuotos medžiagos šalinimas iš virškinimo trakto, klinikinės būklės stebėjimas ir, jeigu reikia, klinikinių priemonių taikymas) atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę. Hemodializė – efektyviausias būdas laktatui ir metforminui pašalinti. Tik nežymus kiekis kanagliflozino pasišalino iš organizmo per 4 valandų hemodializės seansą. Nesitikima, kad kanagliflozinas pasišalintų iš organizmo atliekant peritoninę dializę.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistai cukriniam diabetui gydyti, gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD16.

## Veikimo mechanizmas

Vokanamet sudėtyje yra du geriamieji antihiperглиkeminiai vaistiniai preparatai: kanagliflozinas, nešiklio *SGLT2* inhibitorius, ir biguanidų klasės preparatas metformino hidrochloridas, kurie, papildydami skirtingą vienas kito veikimo mechanizmą, gerina gliukemijos kontrolę II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

### Kanagliflozinas

Nešiklis *SGLT2*, esantis artimuosiuose inkstų kanalėliuose, yra atsakingas už didžiausios dalies filtruotos gliukozės reabsorbciją iš kanalėlių spindžio. Nustatyta, kad cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme būna sustiprėjusi gliukozės reabsorbcija inkstuose ir tai prisideda prie nuolat padidėjusios gliukozės koncentracijos kraujyje. Kanagliflozinas yra *SGLT2* inhibitorius, aktyvus pavartotas per burną. Kanagliflozinas, slopindamas *SGLT2*, mažina filtruotos gliukozės reabsorbciją ir gliukozės inkstuose slenkstį ( $RT_G$ ), todėl padidėja gliukozės ekskrecija su šlapimu (GEŠ), sumažėja padidėjusios gliukozės koncentracijos kraujyje pacientams sergantiems nuo insulino nepriklausomo mechanizmo II tipo diabetu. Dėl *SGLT2* slopinimo padidėjus GEŠ, kartu pasireiškia osmosinė diurezė, o dėl diurezinio poveikio mažėja sistolinis kraujospūdis. Dėl GEŠ padidėjimo netenkama kalorijų ir todėl mažėja kūno masė, kaip parodė tyrimai su pacientais, sergančiais II tipo cukriniu diabetu.

Kanagliflozino poveikis, dėl kurio padidėja GEŠ, tiesiogiai mažina gliukozės koncentracijas plazmoje nepriklausomai nuo insulino. Klinikinių kanagliflozino tyrimų metu buvo stebėtas homeostazės modelio beta ląstelių funkcijos įvertinimo (*HOMA beta-cell*) pagerėjimas ir beta ląstelių atsako į insuliną pagerėjimas, taikant mišrią provokaciją maistu.

III fazės tyrimų duomenimis, 300 mg kanagliflozino dozės vieną kartą per parą pavartojimas prieš maistą labiau sumažino gliukozės koncentracijos kitimus po valgio nei stebėta vartojant 100 mg dozę vieną kartą per parą. Tokį poveikį vartojant 300 mg kanagliflozino dozę gali lemti (iš dalies) lokalus žarnų *SGLT1* (svarbus gliukozės nešiklis žarnose) slopinimas, susijęs su laikinai padidėjusia kanagliflozino koncentracija žarnų spindyje prieš vaistiniam preparatui absorbuojantis (kanagliflozinas yra mažos potencijos nešiklio *SGLT1* inhibitorius). Tyrimai rodo, kad vartojant kanaglifloziną, gliukozės malabsorbcija nepasireiškia.

### Metforminas

Metforminas – biguanidas, pasižymintis antihiperглиkeminio poveikiu, mažinantis tiek bazinę gliukemiją, tiek ir gliukemiją plazmoje po valgio. Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos, todėl nesukelia hipoglikemijos.

Metforminas gali veikti trimis būdais:

- mažinti gliukozės susidarymą kepenyse, slopindamas gliukoneogenezę ir glikogenolizę;
- didindamas raumenų jautrumą insulinui, pagerinti gliukozės periferinį įsisavinimą ir suvartojimą audiniuose;
- lėtinti gliukozės absorbciją virškinimo trakte.

Metforminas aktyvina glikogeno sintetazę, todėl skatina glikogeno sintezę ląstelėse. Metforminas didina gliukozės transporto mechanizmų (GLUT-1 ir GLUT-4) ląstelės membranoje pajėgumą.

Žmonėms, nepriklausomai nuo poveikio gliukemijai, metforminas pasižymi palankiu poveikiu lipidų metabolizmui. Tai buvo parodyta kontroliuojamuose, vartojant gydomąsias dozes, vidutinės trukmės ar ilgalaikiuose klinikiniuose tyrimuose: metforminas mažina bendrojo cholesterolio, MTL-C ir trigliceridų koncentracijas.

### Kanagliflozino farmakodinaminis poveikis

Pavartojus vienkartinę arba vartojant kartotines kanagliflozino dozes per burną pacientams, kurie serga II tipo cukriniu diabetu, buvo stebėtas nuo dozės priklausomas  $RT_G$  sumažėjimas ir GEŠ padidėjimas.

Esant pradiniam maždaug 13 mmol/l  $RT_G$  rodmeniui, didžiausias vidutinio 24 valandų  $RT_G$  slopinimas buvo stebėtas, vartojant 300 mg paros dozę (iki maždaug 4 mmol/l-5 mmol/l) II tipo diabetu sergantiems pacientams I fazės tyrimų metu, tai rodo mažą gydymo sukeltos hipoglikemijos riziką.  $RT_G$  sumažėjimas sukėlė GEŠ padidėjimą II tipo diabetu sergantiems tiriamiesiems, gydytiems arba 100 mg, arba 300 mg kanagliflozino doze vieną kartą per parą (kitimo sritis nuo 77 g per parą iki 119 g per parą) visuose I fazės tyrimuose. Stebėtas GEŠ reiškia, kad per parą netenkama nuo 308 kilokalorijų iki 476 kilokalorijų.  $RT_G$  sumažėjimas ir GEŠ padidėjimas II tipo diabetu sergantiems pacientams išsilaikė per 26 savaitių dozavimo laikotarpį. Buvo stebėtas vidutinis paros šlapimo kiekio padidėjimas (dažniausiai < 400 ml-500 ml), kuris sumažėjo per keletą dozavimo parų. Kanagliflozinas laikinai padidino šlapimo rūgšties ekskreciją (padidėjo 19 %, palyginti su pradine, 1-ąją dieną ir sumažėjo iki 6 % 2-ąją bei 1 % 13-ąją parą). Tai buvo susiję su ilgalaikiu šlapimo rūgšties koncentracijos serume sumažėjimu maždaug 20 %.

Vienos dozės tyrime su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu, gydymas 300 mg prieš vartojant mišraus maisto, pavėlino gliukozės absorbciją žarnyne ir sumažino tiek per inkstų, tiek ir ne per inkstų mechanizmą išsiskiriančios gliukozės koncentraciją po pavalgymo.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Glikemijos kontrolės pagerėjimas ir sergamumo bei mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų sumažėjimas yra neatskiriama 2 tipo cukrinio diabeto gydymo dalis.

Kanagliflozino ir metformino vartojimas kartu buvo tirtas su pacientais, sergančiais II tipo cukriniu diabetu, kuriems glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama vienu metforminu ar jo deriniu su kitais gliukozės kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais.

Nebuvo atlikta Vokanamet klinikinio veiksmingumo tyrimų, tačiau sveikiems tiriamiesiems buvo įrodytas Vokanamet biologinis ekvivalentiškumas atskirai vartojant kanagliflozino ir metformino tabletes.

#### Kanagliflozinas

#### Glikeminis veiksmingumas ir saugumas

Iš viso 10 501 pacientas, sergantis II tipo cukriniu diabetu, dalyvavo dešimtyje dvigubai koduotuose kontroliuojamuosiuose klinikinio veiksmingumo ir saugumo tyrimuose, kurie buvo atlikti, siekiant įvertinti kanagliflozino poveikį glikemijos kontrolei, įskaitant 5 151 pacientus, gydytus kanaglifloziniu kartu su metforminu. Pacientų, kurie vartojo kanaglifloziną, pasiskirstymas pagal rasę buvo: 72 % baltųjų rasės, 16 % azijiečių, 5 % juodaodžių ir 8 % kitų grupių. 17 % pacientų buvo ispanai. 58 % pacientų buvo vyrai. Pacientai buvo vidutiniškai 59,5 metų (kitimo sritis nuo 21 metų iki 96 metų), tarp jų 3 135 pacientai buvo 65 metų ar vyresni ir 513 pacientų buvo 75 metų ar vyresni. 58 % pacientų kūno masės indeksas (KMI) buvo  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Klinikinės plėtos programoje buvo įvertinti 1 085 pacientai, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>.

#### Placebu kontroliuojamieji tyrimai

Kanagliflozinas buvo tirtas skiriant monoterapiją, gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu, gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su sulfonilurėjos dariniu, gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu, gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir pioglitazonu bei papildomą gydymą kartu su insulinu (5 lentelė). Apskritai kanagliflozinas sukėlė kliniškai ir statistiškai reikšmingą ( $p < 0,001$ ) poveikį, palyginti su placebo, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę, įskaitant glikozilinto hemoglobino (HbA<sub>1c</sub>), procentinę dalį pacientų, kurie pasiekė HbA<sub>1c</sub> < 7 %, gliukozės koncentracijos plazmoje pokyčius nuo pradinės gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius (GKN) iki gliukozės koncentracijos plazmoje, praėjus 2 valandoms po pavalgymo (GKP). Be to, buvo pastebėtas kūno masės ir sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas, palyginti su placebo.

Be to, kanagliflozinas buvo tirtas pacientams, kuriems reikalinga papildoma glikemijos kontrolė ir kurių aGFG buvo tinkamas bei jie toleravo 100 mg kanagliflozino dozes, skiriant gydymą trimis vaistiniais preparatais su metformino bei sitagliptino deriniu ir dozuojant pagal titravimo režimą, skiriant pradinę 100 mg dozę ir titruojant iki 300 mg jau 6 savaitę (5 lentelė). Kanagliflozinas, skiriamas titravimo režimu, sukėlė kliniškai ir statistiškai reikšmingą ( $p < 0,001$ ) poveikį, palyginti su placebo, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę, įskaitant  $HbA_{1c}$  ir gliukozės koncentracijos plazmoje pokyčius nuo pradinės GKN, ir statistiškai reikšmingai ( $p < 0,01$ ) padidėjo procentinė  $HbA_{1c} < 7\%$  pasiekusių pacientų dalis. Taip pat lyginant su placebo buvo pastebėtas kūno masės ir sistolinio kraujo spaudimo sumažėjimas.

**5 lentelė: Placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys<sup>a</sup>**

| Gydymas dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu (26 savaitės)                            |                                                         |                                      |                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                                                                                    | Kanagliflozinas + metforminas                           |                                      | Placebas + metforminas (n = 183)                           |
|                                                                                                    | 100 mg (n = 368)                                        | 300 mg (n = 367)                     |                                                            |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                                                                              |                                                         |                                      |                                                            |
| Pradinis (vidurkis)                                                                                | 7,94                                                    | 7,95                                 | 7,96                                                       |
| Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)                                               | -0,79                                                   | -0,94                                | -0,17                                                      |
| Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)                                    | -0,62 <sup>b</sup><br>(-0,76; -0,48)                    | -0,77 <sup>b</sup><br>(-0,91; -0,64) | N/T <sup>c</sup>                                           |
| Pacientai (%), kurie pasiekė HbA <sub>1c</sub> < 7 %                                               | 45,5 <sup>b</sup>                                       | 57,8 <sup>b</sup>                    | 29,8                                                       |
| Kūno masė                                                                                          |                                                         |                                      |                                                            |
| Pradinė (vidurkis) kg                                                                              | 88,7                                                    | 85,4                                 | 86,7                                                       |
| % pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)                                              | -3,7                                                    | -4,2                                 | -1,2                                                       |
| Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)                                    | -2,5 <sup>b</sup><br>(-3,1; -1,9)                       | -2,9 <sup>b</sup><br>(-3,5; -2,3)    | N/T <sup>c</sup>                                           |
| Gydymas trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (26 savaitės) |                                                         |                                      |                                                            |
|                                                                                                    | Kanagliflozinas + metforminas ir sulfonilurėjos darinys |                                      | Placebas + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n = 156) |
|                                                                                                    | 100 mg (n = 157)                                        | 300 mg (n = 156)                     |                                                            |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                                                                              |                                                         |                                      |                                                            |
| Pradinis (vidurkis)                                                                                | 8,13                                                    | 8,13                                 | 8,12                                                       |
| Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)                                               | -0,85                                                   | -1,06                                | -0,13                                                      |
| Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)                                    | -0,71 <sup>b</sup><br>(-0,90;-0,52)                     | -0,92 <sup>b</sup><br>(-1,11;-0,73)  | N/T <sup>c</sup>                                           |
| Pacientai (%), kurie pasiekė HbA <sub>1c</sub> < 7 %                                               | 43,2 <sup>b</sup>                                       | 56,6 <sup>b</sup>                    | 18,0                                                       |
| Kūno masė                                                                                          |                                                         |                                      |                                                            |
| Pradinė (vidurkis) kg                                                                              | 93,5                                                    | 93,5                                 | 90,8                                                       |
| % pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)                                              | -2,1                                                    | -2,6                                 | -0,7                                                       |
| Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)                                    | -1,4 <sup>b</sup><br>(-2,1;-0,7)                        | -2,0 <sup>b</sup><br>(-2,7;-1,3)     | N/T <sup>c</sup>                                           |
| Papildomas gydymas kartu su insulinu <sup>d</sup> (18 savaitių)                                    |                                                         |                                      |                                                            |
|                                                                                                    | Kanagliflozinas + insulinas                             |                                      | Placebas + insulinas (n = 565)                             |
|                                                                                                    | 100 mg (n = 566)                                        | 300 mg (n = 587)                     |                                                            |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                                                                              |                                                         |                                      |                                                            |
| Pradinis (vidurkis)                                                                                | 8,33                                                    | 8,27                                 | 8,20                                                       |

|                                                                                                                     |                                                                                   |                                                                |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|
| Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)                                                                | -0,63                                                                             | -0,72                                                          | 0,01             |
| Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)                                                     | -0,65 <sup>b</sup><br>(-0,73; -0,56)                                              | -0,73 <sup>b</sup><br>(-0,82; -0,65)                           | N/T <sup>c</sup> |
| <b>Pacientai (%), kurie pasiekė HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>                                                       | 19,8 <sup>b</sup>                                                                 | 24,7 <sup>b</sup>                                              | 7,7              |
| <b>Kūno masė</b>                                                                                                    |                                                                                   |                                                                |                  |
| Pradinė (vidurkis) kg                                                                                               | 96,9                                                                              | 96,7                                                           | 97,7             |
| % pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)                                                               | -1,8                                                                              | -2,3                                                           | 0,1              |
| Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (97,5 % PI)                                                   | -1,9 <sup>b</sup><br>(-2,2; -1,5)                                                 | -2,4 <sup>b</sup><br>(-2,8; -2,0)                              | N/T <sup>c</sup> |
| <b>Gydymas trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sitagliptino deriniu<sup>e</sup> (26 savaitės)</b> |                                                                                   |                                                                |                  |
|                                                                                                                     | <b>Kanagliflozinas + metformino ir sitagliptino derinys<sup>g</sup> (N = 107)</b> | <b>Placebas + metformino ir sitagliptino derinys (N = 106)</b> |                  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                                                                         |                                                                                   |                                                                |                  |
| Pradinis (vidurkis)                                                                                                 | 8,53                                                                              | 8,38                                                           |                  |
| Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)                                                                | -0,91                                                                             | -0,01                                                          |                  |
| Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)                                                     | -0,89 <sup>b</sup><br>(-1,19; -0,59)                                              |                                                                |                  |
| <b>Pacientai (%), kurie pasiekė HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>                                                       | 32 <sup>f</sup>                                                                   | 12                                                             |                  |
| <b>Glikozės kiekis plazmoje nevalgius (mg/dl)</b>                                                                   |                                                                                   |                                                                |                  |
| Pradinis (vidurkis)                                                                                                 | 186                                                                               | 180                                                            |                  |
| Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)                                                                | -30                                                                               | -3                                                             |                  |
| Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)                                                     | -27 <sup>b</sup><br>(-40; -14)                                                    |                                                                |                  |
| <b>Kūno masė</b>                                                                                                    |                                                                                   |                                                                |                  |
| Pradinė (vidurkis) kg                                                                                               | 93,8                                                                              | 89,9                                                           |                  |
| Procentinis pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)                                                     | -3,4                                                                              | -1,6                                                           |                  |
| Skirtumas, palyginti su placebo (koreguotas vidurkis) (95 % PI)                                                     | -1,8 <sup>b</sup><br>(-2,7; -0,9)                                                 |                                                                |                  |

<sup>a</sup> Numatytą gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu prieš skiriant skubų glikemijos gydymą.

<sup>b</sup> p < 0,001, palyginti su placebo.

<sup>c</sup> Netaikoma.

<sup>d</sup> Kanagliflozinas skirtas papildomai kartu su insulinu (kartu skiriant arba neskiriant kitų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų).

<sup>e</sup> Nuo 100 mg kanagliflozino titruojama didinant iki 300 mg.

<sup>f</sup> p < 0,01 lyginant su placebo.

<sup>g</sup> 90,7 % tiriamųjų kanagliflozino grupėje dozė buvo titruojama iki 300 mg.

Be aukščiau nurodytų tyrimų, glikeminis veiksmingumas, stebėtas 18 savaičių trukmės gydymo dviem vaistiniais preparatais kartu su sulfonilurėjos dariniu tyrimo dalyje ir 26 savaičių trukmės gydymo trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir pioglitazonu tyrimo metu, dažniausiai buvo panašus į stebėtą kituose tyrimuose.

Tikslinio tyrimo metu skiriant 50 mg ir 150 mg kanagliflozino du kartus per parą kartu su metforminu (gydymas dviem vaistais) nustatyti kliniškai ir statistiškai reikšmingi glikemijos kontrolės rezultatai,

lyginant su placebo, įskaitant HbA<sub>1c</sub>, pacientų, pasiekusių HbA<sub>1c</sub>, < 7 %, procento pokytį nuo pradinio FPG ir kūno svorio sumažėjimą, kurie pateikti 6 lentelėje.

**6 lentelė: Veiksmingumo rezultatai, gauti placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu kanaglifloziną vartojant du kartus per parą<sup>a</sup>**

|                                                                    | Kanagliflozinas                            |                                             | Placebas<br>(n = 93) |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------|
|                                                                    | 50 mg<br>du kartus per<br>parą<br>(n = 93) | 150 mg<br>du kartus per<br>parą<br>(n = 93) |                      |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                        |                                            |                                             |                      |
| Pradinis (vidurkis)                                                | 7,63                                       | 7,53                                        | 7,66                 |
| Pokytis, palyginti su pradiniu<br>(koreguotas vidurkis)            | -0,45                                      | -0,61                                       | -0,01                |
| Skirtumas, palyginti su placebo<br>(koreguotas vidurkis) (95 % PI) | -0,44 <sup>b</sup><br>(-0,637; -0,251)     | -0,60 <sup>b</sup><br>(-0,792; -0,407)      | N/T <sup>c</sup>     |
| <b>Pacientai (%), kurie pasiekė HbA<sub>1c</sub><br/>&lt; 7 %</b>  | 47,8 <sup>d</sup>                          | 57,1 <sup>b</sup>                           | 31,5                 |
| <b>Kūno masė</b>                                                   |                                            |                                             |                      |
| Pradinė (vidurkis) kg                                              | 90,59                                      | 90,44                                       | 90,37                |
| % pokytis, palyginti su pradiniu<br>(koreguotas vidurkis)          | -2,8                                       | -3,2                                        | -0,6                 |
| Skirtumas, palyginti su placebo<br>(koreguotas vidurkis) (95 % PI) | -2,2 <sup>b</sup><br>(-3,1; -1,3)          | -2,6 <sup>b</sup><br>(-3,5; -1,7)           | N/T <sup>c</sup>     |

<sup>a</sup> Numatytų gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu.

<sup>b</sup> p < 0,001, palyginti su placebo.

<sup>c</sup> Netaikoma.

<sup>d</sup> p = 0,013 palyginti su placebo.

#### Aktyviai kontroliuojamieji tyrimai

Gydymas kanagliflozinu buvo palygintas su glimepiridu, skiriant gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu, ir palygintas su sitagliptinu, skiriant gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (7 lentelė). Skiriant gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu, 100 mg kanagliflozinas, vartojamas kartą per parą, panašiai sumažino HbA<sub>1c</sub> nuo pradinio rodmens, o 300 mg daugiau sumažino (p < 0,05) HbA<sub>1c</sub>, palyginti su glimepiridu, taigi įrodyta, kad yra ne blogesnis vaistinis preparatas. Mažesnei daliai pacientų, gydytų 100 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą (5,6 %) ir 300 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą (4,9 %), pasireiškė bent vienas hipoglikemijos epizodas / atvejis per 52 savaitių gydymo laikotarpį, palyginti su grupe, kurioje buvo gydyta glimepiridu (34,2 %). Tyrimo, kurio metu buvo palygintas gydymas 300 mg kanagliflozinu, vartojamu kartą per parą, su gydymu 100 mg sitagliptinu doze, skiriant gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu, duomenimis, įrodyta, kad kanagliflozinas yra ne blogesnis vaistinis preparatas (p < 0,05) ir geriau (p < 0,05) sumažina HbA<sub>1c</sub>, palyginti su sitagliptinu. Hipoglikemijos epizodo / atvejo dažnis vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą ir 100 mg sitagliptino dozę buvo atitinkamai 40,7 % ir 43,2 %. Be to, buvo stebėtas reikšmingas kūno masės pagerėjimas ir sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas, palyginti ir su glimepiridu, ir su sitagliptinu.

**7 lentelė: Aktyviai kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys<sup>a</sup>**

| Palyginti su glimepiridu, skiriant gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu (52 savaitės)                             |                                                                         |                                      |                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                       | Kanagliflozinas + metforminas                                           |                                      | Glimepiridas (titruotas) + metforminas (n = 482)                      |
|                                                                                                                                       | 100 mg (n = 483)                                                        | 300 mg (n = 485)                     |                                                                       |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                                                                                                                 |                                                                         |                                      |                                                                       |
| Pradinis (vidurkis)                                                                                                                   | 7,78                                                                    | 7,79                                 | 7,83                                                                  |
| Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)                                                                                  | -0,82                                                                   | -0,93                                | -0,81                                                                 |
| Skirtumas, palyginti su glimepiridu (koreguotas vidurkis) (95 % PI)                                                                   | -0,01 <sup>b</sup><br>(-0,11; 0,09)                                     | -0,12 <sup>b</sup><br>(-0,22; -0,02) | N/T <sup>c</sup>                                                      |
| Pacientai (%), kurie pasiekė HbA <sub>1c</sub> < 7 %                                                                                  | 53,6                                                                    | 60,1                                 | 55,8                                                                  |
| Kūno masė                                                                                                                             |                                                                         |                                      |                                                                       |
| Pradinė (vidurkis) kg                                                                                                                 | 86,8                                                                    | 86,6                                 | 86,6                                                                  |
| % pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)                                                                                 | -4,2                                                                    | -4,7                                 | 1,0                                                                   |
| Skirtumas, palyginti su glimepiridu (koreguotas vidurkis) (95 % PI)                                                                   | -5,2 <sup>b</sup><br>(-5,7; -4,7)                                       | -5,7 <sup>b</sup><br>(-6,2; -5,1)    | N/T <sup>c</sup>                                                      |
| Palyginti su sitagliptinu, skiriant gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (52 savaitės) |                                                                         |                                      |                                                                       |
|                                                                                                                                       | 300 mg kanagliflozino + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n = 377) |                                      | 100 mg sitagliptino + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n = 378) |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                                                                                                                 |                                                                         |                                      |                                                                       |
| Pradinis (vidurkis)                                                                                                                   | 8,12                                                                    |                                      | 8,13                                                                  |
| Pokytis, palyginti su pradiniu (koreguotas vidurkis)                                                                                  | -1,03                                                                   |                                      | -0,66                                                                 |
| Skirtumas, palyginti su sitagliptinu (koreguotas vidurkis) (95 % PI)                                                                  | -0,37 <sup>b</sup><br>(-0,50; -0,25)                                    |                                      | N/T                                                                   |
| Pacientai (%), kurie pasiekė HbA <sub>1c</sub> < 7 %                                                                                  | 47,6                                                                    |                                      | 35,3                                                                  |
| Kūno masė                                                                                                                             |                                                                         |                                      |                                                                       |
| Pradinė (vidurkis) kg                                                                                                                 | 87,6                                                                    |                                      | 89,6                                                                  |
| % pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)                                                                                 | -2,5                                                                    |                                      | 0,3                                                                   |
| Skirtumas, palyginti su sitagliptinu (koreguotas vidurkis) (95 % PI)                                                                  | -2,8 <sup>d</sup><br>(-3,3; -2,2)                                       |                                      | N/T                                                                   |

<sup>a</sup> Numatytų gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu prieš skiriant skubų glikemijos gydymą.

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

<sup>c</sup> Netaikoma.

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

#### Kanagliflozino skyrimas pradedant gydymą derinyje su metforminu

Kanagliflozinas buvo įvertintas derinyje su metforminu, pradedant kombinuotą gydymą pacientams, sergantiems 2 tipo diabetu, kuriems dieta ir mankšta nepadeda. 100 mg kanagliflozino ir 300 mg kanagliflozino derinyje su metforminu XR lėmė statistiškai reikšmingai didesnę HbA<sub>1c</sub> pagerėjimą, lyginant su atitinkamomis vien kanagliflozino dozėmis (100 mg ir 300 mg) ar vien metformino XR dozėmis (8 lentelė).

**8 lentelė: 26 savaičių aktyviai kontroliuojamo klinikinio kanagliflozino, skiriamo pradedant gydymą derinyje su metforminu, tyrimo rezultatai\***

| <b>Veiksmingumo parametras</b>                                        | <b>Metforminas XR<br/>(N = 237)</b> | <b>Kanagliflozinas 100 mg<br/>(N = 237)</b> | <b>Kanagliflozinas 300 mg<br/>(N = 238)</b> | <b>Kanagliflozinas 100 mg + metforminas XR<br/>(N = 237)</b> | <b>Kanagliflozinas 300 mg + metforminas XR<br/>(N = 237)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                           |                                     |                                             |                                             |                                                              |                                                              |
| Pradinis (vidurkis)                                                   | 8,81                                | 8,78                                        | 8,77                                        | 8,83                                                         | 8,90                                                         |
| Pokytis, lyginant su pradiniu (koreguotas vidurkis)                   | -1,30                               | -1,37                                       | -1,42                                       | -1,77                                                        | -1,78                                                        |
| Skirtumas nuo 100 mg kanagliflozino (koreguotas vidurkis) (95 % PI) † |                                     |                                             |                                             | -0,40‡<br>(-0,59, -0,21)                                     |                                                              |
| Skirtumas nuo 300 mg kanagliflozino (koreguotas vidurkis) (95 % PI) † |                                     |                                             |                                             |                                                              | -0,36‡<br>(-0,56, -0,17)                                     |
| Skirtumas nuo metformino XR (koreguotas vidurkis) (95 % PI) †         |                                     | -0,06‡<br>(-0,26, 0,13)                     | -0,11‡<br>(-0,31, 0,08)                     | -0,46‡<br>(-0,66, -0,27)                                     | -0,48‡<br>(-0,67, -0,28)                                     |
| <b>Pacientų, pasiekusių HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %, procentas</b>      | 43                                  | 39                                          | 43                                          | 50 <sup>§§</sup>                                             | 57 <sup>§§</sup>                                             |
| <b>Kūno masė</b>                                                      |                                     |                                             |                                             |                                                              |                                                              |
| Pradinė (vidurkis) kg                                                 | 92,1                                | 90,3                                        | 93,0                                        | 88,3                                                         | 91,5                                                         |
| Procentinis pokytis, palyginti su pradine (koreguotas vidurkis)       | -2,1                                | -3,0                                        | -3,9                                        | -3,5                                                         | -4,2                                                         |
| Skirtumas nuo metformino XR (koreguotas vidurkis) (95 % PI) †         |                                     | -0,9 <sup>§§</sup><br>(-1,6, -0,2)          | -1,8 <sup>§</sup><br>(-2,6, -1,1)           | -1,4‡<br>(-2,1, -0,6)                                        | -2,1‡<br>(-2,9, -1,4)                                        |

- 
- \* Ketintų gydyti populiacija  
† Mažiausių kvadratų reikšmė, koreguota pagal kintamuosius, įskaitant pradinę vertę ir paskirstymo veiksnį  
‡ Koreguotas  $p = 0,001$   
§ Koreguotas  $p < 0,01$   
§§ Koreguotas  $p < 0,05$

### Ypatingos populiacijos

Trijuose specialių populiacijų (senyvų pacientų, pacientų, kurių aGFG nuo 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki < 50 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, ir pacientų, kuriems yra didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika) tyrimų metu pacientams prie nusistovėjusio diabeto gydymo (dietos, monoterapijos ar kombinuoto gydymo) buvo pridėtas kanagliflozinas.

#### *Senyviems pacientams*

Iš viso 714 pacientų nuo 55 ar daugiau metų, ne vyresnių kaip 80 metų (227 pacientai buvo nuo 65 metų iki mažiau kaip 75 metų ir 46 pacientai buvo nuo 75 metų iki ne vyresni kaip 80 metų), kuriems skiriamas diabeto gydymas (gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantys vaistiniai preparatai ir (arba) dieta ir fiziniai pratimai) glikemiją kontroliavo netinkamai, 26 savaites dalyvavo dvigubai koduotame placebu kontroliuojamame tyrime. Vartojant 100 mg vieną kartą per parą ir 300 mg vieną kartą per parą dozes, buvo stebėti statistiškai reikšmingi ( $p < 0,001$ ) atitinkamai -0,57 % ir -0,70 % pokyčiai nuo pradinio HbA<sub>1c</sub>, palyginti su placebu (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

#### *Pacientai, kurių aGFG yra nuo 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>*

Visų pacientų ( $N = 721$ ), kurių pradinis aGFG buvo nuo 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki mažiau kaip 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, duomenų analizė parodė, kad kanagliflozinas kliniškai reikšmingai sumažina HbA<sub>1c</sub>, palyginti su placebu: -0,47 %, vartojant 100 mg kanagliflozino dozę, ir -0,52 %, vartojant 300 mg kanagliflozino dozę. Pacientų, kurių pradinis aGFG buvo nuo 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki mažiau kaip 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, gydytų 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozėmis, kūno masės pokyčio, palyginti su placebu, pagerėjimas buvo atitinkamai -1,8 % ir -2,0 %.

Dauguma pacientų, kurių pradinis aGFG buvo nuo 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki mažiau kaip 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, vartojo insuliną ir (arba) sulfonilurėjos darinį (85 % [614 iš 721]). Kanaglifloziną pradėjus vartoti kartu su insulinu ir (arba) sulfonilurėjos dariniu, buvo stebėti hipoglikemijos epizodai ar reiškiniai, atitinkantys numatytąjį hipoglikemijos padidėjimą su hipoglikemija nesusijusį vaistinių preparatų pradėjus vartoti kartu su insulinu ir (arba) sulfonilurėjos dariniu (žr. 4.8 skyrių).

### Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius

Keturių placebu kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, gydymas kanagliflozinu, skiriant monoterapiją arba papildomą gydymą su vienu ar dviem geriamaisiais gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais, sukėlė vidutinį atitinkamai nuo -1,2 mmol/l iki -1,9 mmol/l GPN pokytį nuo pradinio, palyginti su placebu, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir nuo -1,9 mmol/l iki -2,4 mmol/l, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą. Toks sumažėjimas buvo stebėtas visą gydymo laikotarpį ir buvo beveik didžiausias po pirmosios gydymo dienos.

### Gliukozės koncentracija plazmoje po pavalgymo

Naudojant mišraus maisto provokaciją, gydymas kanagliflozinu, skiriant monoterapiją arba papildomą gydymą su vienu ar dviem geriamaisiais gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais, palyginti su placebu, gliukozės koncentracijas (GKPP) po pavalgymo nuo pradinės sumažino atitinkamai nuo -1,5 mmol/l iki -2,7 mmol/l, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir nuo -2,1 mmol/l iki -3,5 mmol/l, vartojant 300 mg vieną kartą per parą, dėl gliukozės koncentracijos prieš valgį sumažėjimo ir mažesnių gliukozės koncentracijos kitimų po pavalgymo.

## Kūno svoris

100 mg ir 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, skiriant gydymą dviem ar trimis vaistiniais preparatais su metforminu, sukėlė statistiškai reikšmingą procentinės kūno masės dalies sumažėjimą 26-ą savaitę, palyginti su placebo. Dviejų 52 savaitių trukmės aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų, kuriais buvo palygintas gydymas kanaglifloziniu su gydymu glimepiridu ir sitagliptinu, duomenimis, ilgalaikis ir statistiškai reikšmingas procentinės kūno masės dalies vidutinis sumažėjimas, vartojant kanaglifloziną papildomam gydymui kartu su metforminu, buvo atitinkamai -4,2 % ir -4,7 %, vartojant 100 mg ir 300 mg kanaglifloziną vieną kartą per parą, palyginti su glimepirido ir metformino (1,0 %) deriniu, bei -2,5 %, vartojant 300 mg kanaglifloziną vieną kartą per parą kartu su metforminu ir sulfonilurės dariniu, palyginti su sitagliptinu, vartojamu kartu su metforminu ir sulfonilurės dariniu (0,3 %).

Pacientų (n = 208), dalyvavusių aktyviai kontroliuojamajame gydymo dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu tyrime, kuriems buvo atlikti kūno sudėties įvertinimo kaulų densiometrijos (angl., *Dual-energy X-ray absorptiometry [DXA]*) ir pilvo kompiuterinės tomografijos (KT) skenavimo tyrimai, pogrupio duomenys parodė, kad maždaug du trečdaliai vartojant kanaglifloziną netektos kūno masės yra susiję su riebalų masės sumažėjimu, panašia apimtimi sumažėjant visceraliniam ir pilvo poodiniam riebaliniam sluoksniui. 211 pacientų iš senyvų pacientų klinikinio tyrimo dalyvavo kūno sudėties tyrimo dalyje, kurios metu buvo atlikta DXA kūno sudėties analizė. Ši analizė parodė, kad maždaug du trečdaliai vartojant kanagliflozino netektos kūno masės yra susiję su riebalų masės sumažėjimu, palyginti su placebo. Reikšmingų kaulų tankio pokyčių trabekulinio ar žievinio kaulinio audinio srityse nebuvo.

## Kraujospūdis

Placebu kontroliuojamųjų tyrimų metu gydymas 100 mg ir 300 mg kanagliflozino lėmė vidutinį sistolinio kraujospūdžio sumažėjimą, atitinkamai, -3,9 mmHg ir -5,3 mmHg, lyginant su placebo (-0,1 mmHg), ir mažesnę poveikį diastoliniam kraujospūdžiui, kai vidutinis pokytis, vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino, atitinkamai, buvo -2,1 mmHg ir -2,5 mmHg, lyginant su placebo (-0,3 mmHg). Pastebimų pokyčių širdies ritmui nebuvo.

## Pacientai, kurių pradinis HbA<sub>1c</sub> > 10 % iki ≤ 12 %

Papildomame tyrime dalyvavo pacientai, kurių pradinis HbA<sub>1c</sub> > 10 % iki ≤ 12 %, vartojant kanaglifloziną kaip monoterapiją, lėmė HbA<sub>1c</sub> (ne placebo koreguojama) sumažėjimą nuo pradinio -2,13 % ir -2,56 %, vartojant, atitinkamai, 100 mg ir 300 mg kanagliflozino.

## Širdies ir kraujagyslių ligų baigtys CANVAS programoje

Kanagliflozino poveikis širdies ir kraujagyslių reiškiniams suaugusiesiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems nustatyta širdies ir kraujagyslių (ŠK) liga ar kuriems yra ŠKL rizika (du ar daugiau ŠK rizikos veiksnių), buvo įvertinti CANVAS programoje (CANVAS ir CANVAS-R tyrimo integruota analizė). Šie tyrimai buvo daugiacentriai daugiataučiai atsitiktinių imčių dvigubai koduoti paralelinių grupių, su panašiais įtraukimo bei atmetimo kriterijais bei pacientų populiacijomis. CANVAS programoje palyginta svarbių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (SNŠKR) pasireiškimo rizika, apibrėžta, kaip mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų, nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto sudėtinė dalis, lyginant kanagliflozino ir placebo pridėjimą prie jau taikomo standartinio diabeto ir aterosklerozinės širdies ligos gydymo.

CANVAS tyrime tiriamieji atsitiktinai santykiu 1:1:1 buvo paskirti vartoti 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino arba atitinkantį placebo. CANVAS-R tyrime tiriamieji atsitiktinai santykiu 1:1 buvo paskirti vartoti 100 mg kanagliflozino arba atitinkantį placebo, ir po 13 savaitių leidžiamas titravimas iki 300 mg (remiantis tolerancija ir glikeminiu poreikiu). Gali reikėti koreguoti kartu vartojamus vaistinius preparatus nuo diabeto ir gydymą nuo aterosklerozės, atsižvelgiant į standartinę šių ligų priežiūrą.

Iš viso buvo gydyti 10 134 pacientai (4 327 CANVAS tyrime ir 5 807 CANVAS-R tyrime; iš viso 4 344 buvo atsitiktinai paskirti vartoti placebo ir 5 790 – kanaglifloziną) ir gydymas buvo tęsiamas vidutiniškai 149 savaites (223 savaites CANVAS tyrime ir 94 savaites CANVAS-R tyrime). Tyrimų metu gyvybinės funkcijos buvo įvertintos 99,6 % tiriamųjų. Vidutinis amžius buvo 63 metai ir 64 % buvo vyrai. Šešiasdešimt šešiams procentams tiriamųjų buvo nustatytos širdies ir kraujagyslių ligos, 56 % buvo koronarinė širdies liga, 19 % smegenų kraujagyslių liga ir 21 % periferinių kraujagyslių liga; 14 % buvo širdies nepakankamumas.

Pradinis vidutinis HbA<sub>1c</sub> buvo 8,2 % ir vidutinė diabeto trukmė buvo 13,5 metų.

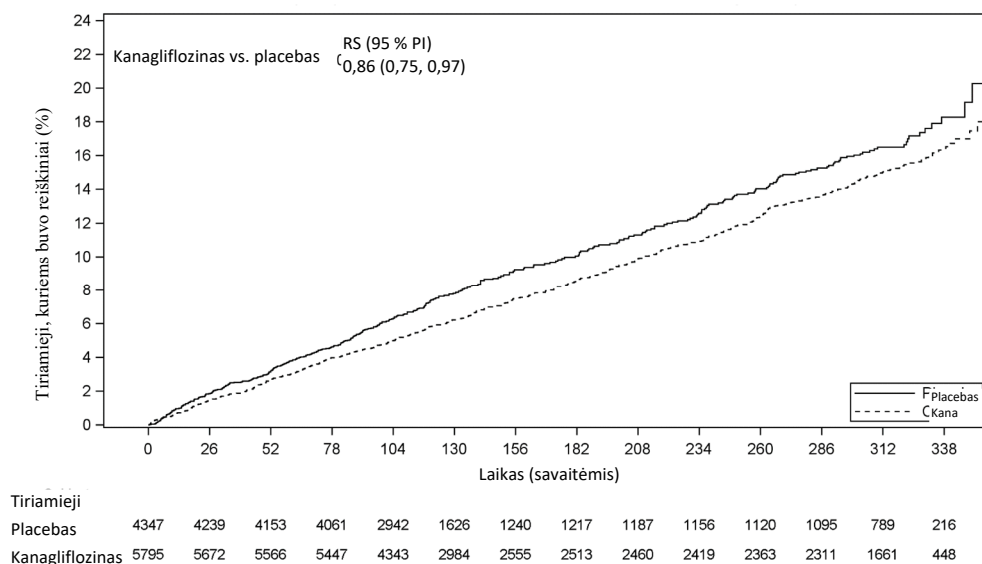
Pradinė inkstų funkcija buvo normali ar silpnai sutrikusi 80 % pacientų ir vidutiniškai sutrikusi 20 % pacientų (vidutinis aGFG 77 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>). Pradžioje pacientai buvo gydyti vienu ar daugiau vaistinių preparatų nuo diabeto, įskaitant metforminą (77 %), insuliną (50 %) ir sulfonilurėją (43 %).

Svarbiausia vertinamoji baigtis CANVAS programoje buvo pirmasis SNŠKR pasireiškimas. Antrinė vertinamoji baigtis nuosekliai tikrinant sąlyginę hipotezę buvo mirštamumas nuo visų priežasčių ir mirštamumas dėl širdies ir kraujagyslių sistemos ligų.

Pacientams jungtinėse kanagliflozino grupėse (jungtinė 100 mg kanagliflozino, 300 mg kanagliflozino ir nuo 100 mg iki 300 mg titruoto kanagliflozino analizė) SNŠKR dažnis buvo mažesnis lyginant su placebo: 2,69 *versus* 3,15 pacientų per 100 paciento metų (jungtinės analizės RS: 0,86; 95 % PI [0,75, 0,97]).

Remiantis *Kaplan-Meier* pirmojo SNŠKR pasireiškimo diagrama, pateikta žemiau, SNŠKR sumažėjimas kanagliflozino grupėje buvo pastebėtas jau 26 savaitę ir išlaikytas viso tyrimo metu (žr. 1 pav.).

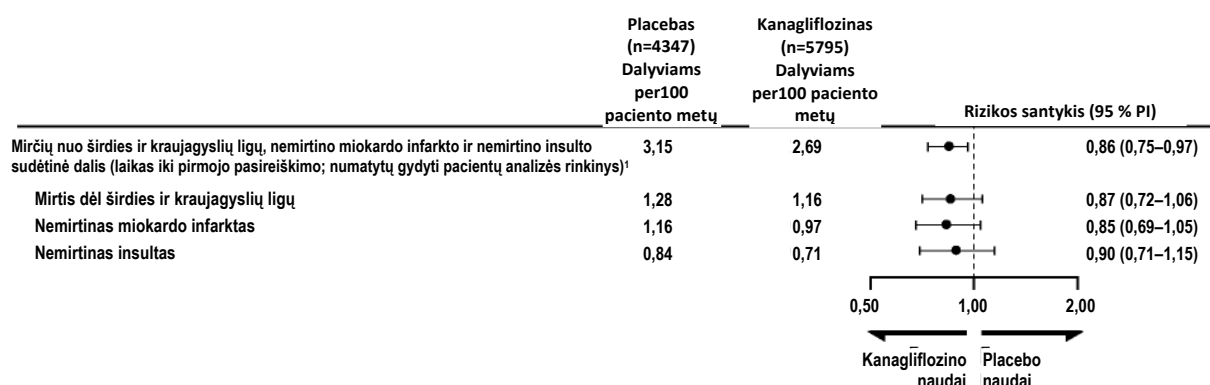
**1 pav.: Laikas iki pirmojo SNŠKR pasireiškimo**



Buvo 2 011 pacientų, kurių aGFG nuo 30 iki < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. SNŠKR rezultatai šiame pogrupyje atitiko bendrus rezultatus.

Kiekvienas SNŠKR komponentas įnešė teigiamą indėlį į bendrą sudėtinį rodiklį, kaip parodyta 2 pav. 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozių rezultatai atitiko kombinuotos dozės grupių rezultatus.

## 2 pav.: Gydomo poveikis svarbiausiai sudėinei vertinamajai baigčiai ir jos komponentams



<sup>1</sup> Pranašumo p reikšmė (dvipusė) = 0,0158.

### Mirštamumas dėl visų priežasčių

Kombinuotoje kanagliflozino grupėje mirštamumo dėl visų priežasčių RS lyginant su placebo buvo 0,87 (0,74, 1,01).

### Širdies nepakankamumas, reikalaujantis hospitalizacijos

Kanagliflozinas sumažino širdies nepakankamumo, dėl kurio reikėjo hospitalizuoti, riziką, lyginant su placebo (RS: 0,67; 95 % PI (0,52, 0,87)).

### Inkstų funkcijos vertinamosios baigtys

CANVAS programoje laikas iki pirmojo nefropatijos įvykio išnagrinėjimo (kreatinino kiekio serume padvigubėjimo, pakeičiamosios inkstų terapijos poreikio ir inkstų mirties), kai RS buvo 0,53 (95 % PI: 0,33, 0,84), vartojant kanagliflozino (0,15 įvykio per 100 paciento metų), lyginant su placebo (0,28 įvykio per 100 paciento metų). Be to, kanagliflozinas sumažino albuminurijos progresavimą 25,8 %, lyginant su placebo 29,2 % (RS: 0,73; 95 % PI: 0,67, 0,79), pacientams, kurių pradinė albuminurija buvo normali arba mikroalbuminurija.

100 mg kanagliflozinas taip pat buvo tirtas su suaugusiaisiais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine inkstų liga ir kuriems apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) buvo nuo 30 iki < 90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> ir albuminurija (nuo > 33,9 iki 565,6 mg/mmol kreatinino). Nėra informacijos apie kanagliflozino ir metformino fiksuotos dozės derinio vartojimą šioje pacientų populiacijoje.

### Metforminas

Prospektyvinis atsitiktinių imčių (UKPDS) tyrimas nustatė ilgalaikę intensyvios glikemijos kontrolės naudą II tipo cukrinio diabeto atveju. Turinčių atsvorį pacientų, kurių gydymas dieta nebuvo efektyvus, gydymo metforminu gautų rezultatų analizė parodė:

- reikšmingą absoliučios su diabetu susijusių bet kokių komplikacijų rizikos sumažėjimą metformino grupėje (29,8 įvykio / 1 000 pacientų per metus), lyginant su gydymu tik dieta (43,3 įvykio / 1 000 pacientų per metus),  $p = 0,0023$ , ir lyginant su kombinuotu gydymu sulfanilurėjos preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis (40,1 įvykio / 1 000 pacientų per metus),  $p = 0,0034$ .
- reikšmingą absoliučios su diabetu susijusios mirtingumo rizikos sumažėjimą: metforminas - 7,5 įvykio / 1 000 pacientų per metus, tik dieta – 12,7 įvykio / 1 000 pacientų per metus,  $p = 0,017$ .
- reikšmingą absoliučios bendrojo mirtingumo rizikos sumažėjimą: metformino grupėje 13,5 įvykio / 1 000 pacientų per metus, lyginant su dietos – 20,6 įvykio / 1 000 pacientų per

- metus ( $p = 0,011$ ), ir lyginant su kombinuoto gydymo sulfanilurėjos preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis – 18,9 įvykių / 1 000 pacientų per metus ( $p = 0,021$ ).
- reikšmingą absoliučios miokardo infarkto rizikos sumažėjimą: metformino - 11 įvykių / 1 000 pacientų per metus, tik dietos - 18 įvykių / 1 000 pacientų per metus ( $p = 0,01$ ).

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Vokanamet tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais, kuriems yra II tipo cukrinis diabetas, duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Vokanamet

Biologinio prieinamumo sveikų asmenų organizme tyrimai parodė, kad Vokanamet 50 mg / 850 mg, 50 mg / 1 000 mg, 150 mg / 850 mg ir 150 mg / 1 000 mg kombinuotos tabletės yra biologiškai ekvivalentiškos kartu vartojamoms atskiroms kanagliflozino ir metformino tabletėms.

Pavartojus Vokanamet 150 mg / 1 000 mg valgio metu bendra kanagliflozino ekspozicija organizme nepakito. Metformino  $AUC$  irgi nepakito, tačiau vidutinė didžiausia metformino koncentracija kraujo serume sumažėjo 16 % vartojant kartu su maistu. Pavalgius stebėtas abiejų komponentų laiko iki didžiausios koncentracijos plazmoje uždelimas (2 valandos kanagliflozinui ir 1 valanda metforminui). Kad šie pokyčiai būtų kliniškai reikšmingi, nėra tikėtina. Kadangi metforminą rekomenduojama vartoti valgant, norint sumažinti nepageidaujamų reakcijų virškinimo traktui dažnį, Vokanamet rekomenduojama vartoti valgant, norint sumažinti metformino poveikį virškinimo traktui.

### Kanagliflozinas

Kanagliflozino farmakokinetinės savybės sveikų tiriamųjų ir II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme iš esmės yra panašios. Sveikiems savanoriams pavartojus vienkartinės 100 mg ir 300 mg dozes per burną, kanagliflozinas buvo greitai absorbuotas, didžiausios koncentracijos plazmoje ( $t_{max}$  mediana) buvo pasiektos praėjus nuo 1 valandos iki 2 valandų po dozės išgėrimo. Kanagliflozino  $C_{max}$  ir  $AUC$  plazmoje didėja proporcingai vartojamai dozei (vartojant nuo 50 mg iki 300 mg dozes). Tiriamas galutinis pusinis periodas ( $t_{1/2}$ ) (nurodytas vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis) buvo atitinkamai  $10,6 \pm 2,13$  valandos ir  $13,1 \pm 3,28$  valandos, vartojant 100 mg ir 300 mg dozes. Pusiausvyros apykaita buvo pasiekta nuo 4 dienų iki 5 dienų kanagliflozino 100 – 300 mg vartojimo vieną kartą per parą. Kanagliflozinui nebūdinga nuo laiko priklausoma farmakokinetika, vartojant kartotines 100 mg ir 300 mg dozes, plazmoje susikaupia iki 36 % vaistinio preparato.

### Absorbcija

Vidutinis absoliutus per burną pavartoto kanagliflozino biologinis prieinamumas yra maždaug 65 %. Kanaglifloziną pavartojus kartu su labai riebiu maistu, kanagliflozino farmakokinetika nepakito, todėl kanagliflozino galima vartoti ir su maistu, ir nevalgius (žr. 4.2 skyrių).

### Pasiskirstymas

Kanagliflozino pusiausvyros apykaitos vidutinis pasiskirstymo tūris ( $V_d$ ) po vienkartinės infuzijos į sveikų tiriamųjų veną buvo 83,5 litro. Tai rodo didelį pasiskirstymą audiniuose. Daug kanagliflozino prisijungia prie plazmos baltymų (99 %), daugiausia albuminų. Prisijungimas prie baltymų nepriklauso nuo kanagliflozino koncentracijų plazmoje. Prisijungimas prie plazmos baltymų pacientų, kuriems yra inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, organizme reikšmingai nepakinta.

## Biotransformacija

*O*-gliukuronizacija yra pagrindinis kanagliflozino metabolinės eliminacijos būdas. Kanagliflozino gliukuronizacijoje daugiausiai veikia UGT1A9 ir UGT2B4 ir jos metu susiformuoja du neaktyvūs *O*-gliukuronido metabolitai. CYP3A4 veikiamas (oksidacinis) kanagliflozino metabolizmas žmogaus organizme yra minimalus (maždaug 7 %).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, kanagliflozinas neslopina citochromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir nesužadina CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4, esant didesnėms už gydomasias koncentracijoms. CYP3A4 poveikio klinicinei būklei *in vivo* nepastebėta (žr. 4.5 skyrių).

## Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę [<sup>14</sup>C]kanagliflozino dozę, atitinkamai 41,5 %, 7,0 % ir 3,2 % suvartotos radioaktyvios dozės pasišalino su išmatomis kanagliflozino, hidroksilinto metabolito ir *O*-gliukuronido metabolito pavidalu. Enterohepatinė kanagliflozino cirkuliacija yra nežymi.

Maždaug 33 % suvartotos radioaktyvios dozės pasišalino su šlapimu, daugiausia *O*-gliukuronido metabolitų pavidalu (30,5 %). Mažiau kaip 1 % dozės pasišalino nepakitusio kanagliflozino pavidalu su šlapimu. Vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes, klirensas per inkstus kitimo sritis buvo nuo 1,30 ml per min. iki 1,55 ml per min.

Kanagliflozinas yra mažo klirensas medžiaga, vidutinis sisteminis klirensas iš sveikų tiriamųjų organizmo po pavartojimo į veną yra maždaug 192 ml per min.

## Ypatingos populiacijos

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Vienos dozės atviro tyrimo metu buvo įvertintos 200 mg kanagliflozino dozės farmakokinetinės savybės tiriamųjų, kuriems buvo įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas (klasifikuojamas pagal  $Cl_{Kr}$ , apskaičiuotą pagal Cockcroft-Gault formulę), organizme, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Tyrime dalyvavo 8 tiriamieji, kurių inkstų funkcija yra normali ( $Cl_{Kr} \geq 80$  ml per min.), 8 tiriamieji, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ( $Cl_{Kr}$  yra nuo 50 ml per min. iki  $< 80$  ml per min.), 8 tiriamieji, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ( $Cl_{Kr}$  yra nuo 30 ml per min. iki  $< 50$  ml per min.), ir 8 tiriamieji, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ( $Cl_{Kr}$  yra  $< 30$  ml per min.), o taip pat 8 tiriamieji, sergantys galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kuriems atliekamos hemodializės.

Kanagliflozino  $C_{max}$  tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme vidutiniškai padidėjo atitinkamai 13 %, 29 % ir 29 %, bet ne tiriamųjų, kuriems atliekamos hemodializės, organizme. Kanagliflozino  $AUC$  tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, palyginti su sveikais tiriamaisiais, plazmoje padidėjo atitinkamai maždaug 17 %, 63 % ir 50 %, bet buvo panašus GSIL sergančių tiriamųjų ir sveikų tiriamųjų organizme.

Hemodializės metu iš organizmo pašalinamas nežymus kiekis kanagliflozino.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija yra normali, kanagliflozino  $C_{max}$  ir  $AUC_{\infty}$  geometrinio vidurkio santykis tiriamųjų, kuriems yra A klasės pažeidimas pagal *Child-Pugh* (lengvas kepenų funkcijos sutrikimas), organizme buvo atitinkamai 107 % ir 110 %, o tiriamųjų, kuriems yra B klasės pagal *Child-Pugh* (vidutinio sunkumo) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo atitinkamai 96 % ir 111 % po vienkartinės 300 mg kanagliflozino dozės pavartojimo.

Tokie skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingais.

### *Senyviems pacientams*

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analize, amžius neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos kanagliflozino farmakokinetikai (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

### *Vaikų populiacija*

Pediatrinio I fazės tyrimo metu buvo tiriama kanagliflozino farmakokinetika ir farmakodinamika vaikams ir paaugliams nuo  $\geq 10$  iki  $< 18$  metų amžiaus, sergantiems II tipo cukriniu diabetu. Nustatytos farmakokinetinės ir farmakodinaminės reakcijos derinosi su farmakokinetinėmis ir farmakodinaminėmis reakcijomis, nustatytomis suaugusiems asmenims.

### *Kitos ypatingos populiacijos*

#### Farmakogenetika

Ir UGT1A9, ir UGT2B4 yra susiję su genetiniu polimorfizmu. Remiantis bendra klinikinių tyrimų duomenų analize, tiriamiesiems, turintiems UGT1A9\*1/\*3 ir UGT2B4\*2/\*2 alelius buvo pastebėtas kanagliflozino AUC padidėjimas (atitinkamai 26 % ir 18 %). Nesitikima, kad toks kanagliflozino ekspozicijos padidėjimas būtų kliniškai reikšmingas. Homozigotiškumo (UGT1A9\*3/\*3, dažnis  $< 0,1$  %) įtaka greičiausiai būtų didesnė, bet netirta.

Amžius, rasė / etninė priklausomybė ar kūno masės indeksas, remiantis farmakokinetikos populiacijoje analize, neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos kanagliflozino farmakokinetikai.

### Metforminas

#### Absorbcija

Pavartojus metformino hidrochlorido tabletę,  $C_{max}$  yra pasiekama maždaug per 2,5 val. ( $t_{max}$ ). Sveikų asmenų organizme 500 mg arba 850 mg metformino hidrochlorido tabletės absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 50–60 %. Per burną pavartotos dozės neabsorbuota frakcija, išsiskyrusi su išmatomis, buvo 20–30 %.

Per burną pavartoto metformino absorbcija yra įsotinama ir nevisiška. Manoma, kad metformino absorbcijos farmakokinetika yra netiesinė.

Rekomenduojamą metformino dozę vartojant nustatyta tvarka, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 24–48 valandas ir paprastai būna mažesnė negu  $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ . Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu  $C_{max}$  nebuvo didesnė negu  $5 \mu\text{g} / \text{ml}$  net didžiausios dozės vartojimo metu.

Maistas sumažina ir nežymiai pailgina metformino absorbciją. Stebėta, kad išgėrus 850 mg tabletę, didžiausia koncentracija plazmoje yra 40 % mažesnė, 25 % sumažėja AUC, o didžiausia koncentracija plazmoje susidaro 35 min. vėliau. Klinikinė šių reiškinių svarba nežinoma.

#### Pasiskirstymas

Jungimasis su plazmos baltymais labai nedidelis. Metforminas prasiskverbia į eritrocitus. Didžiausia vaisto koncentracija visame kraujyje būna mažesnė negu plazmoje ir atsiranda maždaug tuo pačiu metu. Eritrocitai greičiausiai rodo antrinį pasiskirstymo tūrį. Vidutinis Vd yra 63 - 276 litrai.

#### Biotransformacija

Metforminas išskiriamas su šlapimu nepakitęs. Jokių metabolitų žmogaus organizme nenustatyta.

#### Eliminacija

Metformino inkstų klirensas yra  $> 400 \text{ ml} / \text{min.}$ , kas rodo, kad metformino hidrochloridas šalinamas glomerulų filtracijos ir inkstų kanalėlių sekrecijos būdais. Po išgertos dozės tariamas galutinis pusinės eliminacijos periodas yra apie 6,5 val.

Kai inkstų funkcija sutrikusi, inkstų klirensas sumažėja proporcingai kreatinino klirensui, todėl pusinės eliminacijos periodas pailgėja, ir tai sąlygoja metformino koncentracijos plazmoje padidėjimą.

### Vaikų populiacija

Vienos dozės tyrimas. Vaikų ir paauglių organizme vienos 500 mg metformino hidrochlorido dozės farmakokinetika buvo panaši į nustatytą sveikų suaugusių žmonių organizme.

Daugkartinių dozių tyrimas. Turimi tik vieno tyrimo duomenys. Vaikų ir paauglių, 7 paras kartotinai vartojusių 500 mg dozę du kartus per parą,  $C_{\max}$  ir  $AUC_{0-t}$  buvo mažesnės atitinkamai 33 % ir 40 %, palyginti su nustatytomis cukriniu diabetu sergančių suaugusių žmonių, 14 parų kartotinai vartojusių 500 mg dozę du kartus per parą, organizme. Kadangi dozė yra nustatoma kiekvienam pacientui atskirai, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę, šių duomenų klinikinė reikšmė yra ribota.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Kanagliflozinas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kanagliflozinas neparodė jokio poveikio žiurkių vaisingumui ir ankstyvam embriono vystymuisi, skiriant kanaglifloziną tokiomis dozėmis, kai jo ekspozicija 19 kartų didesnė už ekspoziciją žmonėms, gaunantiems maksimalią rekomenduojamąją dozę.

Remiantis poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimų su žiurkėmis duomenimis, buvo pastebėtas padidėjęs kaulėjimo sulėtėjimas, kai sisteminės ekspozicijos buvo atitinkamai 73 kartus ir 19 kartų didesnės už klinikinę ekspoziciją vartojant 100 mg ir 300 mg dozes. Nežinoma, ar kaulėjimo sulėtėjimas gali būti laikomas kanagliflozino poveikiu kalcio homeostazei, kuris buvo pastebėtas suaugusioms žiurkėms.

Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimuose, skiriant kanaglifloziną žiurkių patelėms nuo 6 gestacijos dienos iki 20 laktacijos dienos, buvo nustatyta, kad skiriant patelėms toksines dozes  $> 30$  mg/kg/per parą (ekspozicija  $\geq 5,9$  karto didesnė už ekspoziciją žmonėms, gaunantiems maksimalią rekomenduojamąją dozę) sumažėjo jauniklių patinų ir patelių kūno svoris. Vaikingoms patelėms toksinis poveikis apsiribojo kūno priaugio sumažėjimu.

Tyrimas su žiurkių jaunikliais, kuriems kanagliflozinas buvo vartotas nuo 21 iki 90 paros po atsivedimo, neparodė jautrumo padidėjimo, palyginti su poveikiu, kuris buvo stebėtas suaugusioms žiurkėms. Tačiau buvo pastebėtas inkstų geldelės išsiplėtimas skiriant dozę, kai nebuvo pastebima jokio sisteminio poveikio (angl. *No Observed Effect Level* (NOEL)) esant ekspozicijoms 2,4 ir 0,5 karto didesnėms už klinikinę ekspoziciją skiriant atitinkamai 100 mg ir 300 mg dozes. Inkstų geldelės išsiplėtimas visiškai neatsitadė maždaug per 1 mėnesį. Pastovius pakitimus jauniklių žiurkių inkstuose greičiausiai galima paaiškinti tuo, kad besivystančių žiurkių inkstai nesugeba susitvarkyti su kanagliflozino sukeltu šlapimo tūrio padidėjimu, nes žiurkės inkstų funkcinis brendimas trunka iki 6 jų gyvenimo savaitės.

Kanagliflozinas nedažnino navikų atsiradimo pelių patinams ir patelėms dvejus metus trukusio tyrimo metu vartojant 10, 30 ir 100 mg/kg dozes. Didžiausia 100 mg/kg dozė yra iki 14 kartų didesnė už gydomąją 300 mg dozę, atsižvelgiant į ekspoziciją  $AUC$ . Kanagliflozinas dažnino sėklidžių *Leydig* ląstelių navikų atsiradimą žiurkių patinams, kuriems buvo vartotos visos tirtos (10, 30 ir 100 mg/kg) dozės. Mažiausia 10 mg/kg dozė yra maždaug 1,5 kartų didesnė už gydomąją 300 mg dozę, atsižvelgiant į ekspoziciją  $AUC$ . Didžiausios kanagliflozino (100 mg/kg) dozės žiurkių patinams ir patelėms dažnino feochromocitomų ir inkstų kanalėlių navikų atsiradimą. Atsižvelgiant į ekspoziciją  $AUC$ , feochromocitomų ir inkstų kanalėlių navikų 30 mg/kg per parą  $NOEL$  yra maždaug 4,5 karto didesnė už ekspoziciją, vartojant gydomąsias 300 mg paros dozes. Remiantis ikiklinikinių ir klinikinių mechanistinių tyrimų duomenimis, manoma, kad *Leydig* ląstelių navikai, inkstų kanalėlių navikai ir

feochromocitomos yra žiurkėms būdingas poveikis. Pasirodė, kad kanagliflozino sukelti inkstų kanalėlių navikai ir feochromocitomos žiurkėms pasireiškė dėl angliavandenių malabsorbcijos, susijusios su kanagliflozino slopinamuoju poveikiu žarnų *SGLT1* žiurkių žarnose. Mechanistiniai klinikiniai tyrimai neparodė, kad žmogui pasireikštų angliavandenių malabsorbcija, vartojant iki 2 kartų didesnes už didžiausią gydymą rekomenduojamą dozę kanagliflozino dozes. *Leydig* ląstelių navikai yra susiję su liuteinizuojančio hormono (LH) padaugėjimu. Tai yra žinomas *Leydig* ląstelių navikų atsiradimo žiurkėms mechanizmas. Dvylika (12) savaičių trukusio klinikinio tyrimo duomenimis, kanagliflozinu gydomų vyrų organizme nestimuliuoto LH koncentracijos nepadidėja.

### Metforminas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV): kliniškai vartojant Vokanamet nesitikima, kad kuri nors veiklioji jo medžiaga, kanagliflozinas ar metforminas, turėtų kokią nors poveikį aplinkai.

### Kanagliflozinas / metforminas

Tiriant žiurkių embriono ir vaisiaus vystymąsi nustatyta, kad vienas metforminas (300 mg/kg/per parą) sąlygojo nepilną osifikaciją ar jos nebuvimą, tuo tarpu vienas kanagliflozinas (60 mg/kg/per parą) neturėjo jokio poveikio. Skiriant kartu kanaglifloziną ir metforminą dozėmis 60/300 mg/kg/per parą (ekspozicija 11 ir 13 kartų didesnė už klinikinę ekspoziciją skiriant kanaglifloziną ir metforminą dozėmis 300/2000 mg atitinkamai), poveikis buvo daugiau išreikštas, lyginant su vienu metforminu.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė  
Hipromeliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Magnio stearatas

#### Tabletės plėvelė

#### *Vokanamet 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės*

Makrogolis 3350  
Polivinilo alkoholis  
Talkas  
Titano dioksidas (E171)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Juodasis geležies oksidas (E172)

#### *Vokanamet 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės*

Makrogolis 3350  
Polivinilo alkoholis  
Talkas  
Titano dioksidas (E171)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Makrogolis 3350  
Polivinilo alkoholis  
Talkas  
Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Vokanamet 150 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

Makrogolis 3350  
Polivinilo alkoholis  
Talkas  
Titano dioksidas (E171)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Juodasis geležies oksidas (E172)

**6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

**6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

DTPE buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, sandarikliu ir drėgmės sugėrikliu.  
Buteliuke yra 20 arba 60 plėvele dengtų tablečių.

Pakuočių dydžiai:

1 x 20 plėvele dengtų tablečių.

1 x 60 plėvele dengtų tablečių.

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 180 (3 x 60) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

### Vokanamet 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/14/918/001 (20 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/002 (60 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/003 (180 plėvele dengtų tablečių)

### Vokanamet 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/14/918/004 (20 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/005 (60 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/006 (180 plėvele dengtų tablečių)

### Vokanamet 150 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/14/918/007 (20 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/008 (60 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/009 (180 plėvele dengtų tablečių)

### Vokanamet 150 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/14/918/010 (20 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/011 (60 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/012 (180 plėvele dengtų tablečių)

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2014 m. balandžio 23 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2018 m. gruodžio 18 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### KARTONO DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vokanamet 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 150 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 150 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 50 mg kanagliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 50 mg kanagliflozino, ir 1000 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 150 mg kanagliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 150 mg kanagliflozino, ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė  
20 plėvele dengtų tablečių  
60 plėvele dengtų tablečių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 plėvele dengtų tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

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

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

### BUTELIUKO ETIKETĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vokanamet 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 150 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 150 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 50 mg kanagliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 50 mg kanagliflozino, ir 1000 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 150 mg kanagliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 150 mg kanagliflozino, ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė  
20 plėvele dengtų tablečių  
60 plėvele dengtų tablečių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 plėvele dengtų tablečių)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 plėvele dengtų tablečių)  
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 plėvele dengtų tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS KARTONO DĖŽUTĖ, SUSIDEDANTI IŠ 3 PAKUOČIŲ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vokanamet 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 150 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 150 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 50 mg kanagliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 50 mg kanagliflozino, ir 1000 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 150 mg kanagliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 150 mg kanagliflozino, ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė  
Sudėtinė pakuotė: 180 (3 pakuotės po 60) plėvele dengtų tablečių

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

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

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ 1 SUDĖTINĖS PAKUOTĖS KOMPONENTUI (BE MĖLYNOJO LANCELIO)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vokanamet 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 150 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 150 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 50 mg kanagliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 50 mg kanagliflozino, ir 1000 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 150 mg kanagliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 150 mg kanagliflozino, ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė  
60 plėvele dengtų tablečių. 3 buteliukų sudėtinės pakuotės komponentas, parduoti atskirai negalima.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

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

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKO, KURIS YRA SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DALIS, ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vokanamet 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 150 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės  
Vokanamet 150 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės  
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 50 mg kanagliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 50 mg kanagliflozino, ir 1000 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 150 mg kanagliflozino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.  
Kiekvienoje tabletėje yra toks kanagliflozino hemihidrato kiekis, kuris atitinka 150 mg kanagliflozino, ir 1000 mg metformino hidrochlorido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė  
60 plėvele dengtų tablečių.  
3 buteliukų sudėtinės pakuotės komponentas, parduoti atskirai negalima.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

**Vokanamet 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Vokanamet 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Vokanamet 150 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Vokanamet 150 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės**

kanagliflozinas/metformino hidrochloridas  
(*canagliflozinum/metformini hydrochloridum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Vokanamet ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vokanamet
3. Kaip vartoti Vokanamet
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vokanamet
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

## **1. Kas yra Vokanamet ir kam jis vartojamas**

Vokanamet sudėtyje yra dvi skirtingos veikliosios medžiagos, kanagliflozinas ir metforminas. Tai yra du vaistai, kurie veikia kartu skirtingais būdais mažindami gliukozės (cukraus) kiekį kraujyje ir gali padėti apsaugoti nuo širdies ligos 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems.

Šį vaistą galima vartoti vieną arba kartu su kitais vaistais, kuriuos galite vartoti II tipo diabetui gydyti (pvz., insulinas, DPP-4 inhibitorius [pvz., sitagliptinas, saksagliptinas ar linagliptinas], sulfonilurėjos dariniai [pvz., glimepiridas ar glipizidas] arba pioglitazonas), kurie mažina cukraus koncentracijas kraujyje. Jūs jau galite iš anksčiau vartoti vieną ar daugiau šių vaistų II tipo diabetui gydyti.

Vokanamet vartojamas tuomet, kai vien metforminu arba metforminu kartu su kitais vaistais nuo diabeto nepavyksta gerai kontroliuoti cukraus kiekio Jūsų kraujyje. Jeigu jau vartojate kanagliflozino ir metformino atskiromis tabletėmis, Vokanamet jas gali pakeisti viena tablete.

Svarbu laikytis gydytojo arba slaugytojo nurodytos dietos ir mankštintis.

### **Kas yra II tipo cukrinis diabetas?**

II tipo cukrinis diabetas yra būklė, kai organizmas gamina nepakankamai insulino ir organizme gaminamas insulinas veikia ne taip gerai, kaip turėtų. Be to, organizme gali gamintis per daug cukraus. Kai taip atsitinka, cukrus (gliukozė) kaupiasi kraujyje. Tai gali lemti tokias sunkias medicinines būkles, pvz., širdies ligą, inkstų ligą, aklumą ir galūnių amputaciją.

## **2. Kas žinotina prieš vartojant Vokanamet**

### **Vokanamet vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija kanagliflozinui ir metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate kepenų liga;

- jeigu yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija;
- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;
- jei Jums yra sunki infekcija;
- jei Jūsų organizmas neteko daug vandens (dehidratacija), t.y. dėl ilgai trunkančio arba sunkaus viduriavimo arba jeigu vėmėte kelis kartus iš eilės;
- jeigu Jums yra diabetinė precoma;
- jeigu neseniai patyrėte miokardo infarktą arba turėjote sunkių kraujotakos sutrikimų, tokių kaip šokas arba pasunkėjęs kvėpavimas;
- jeigu nesaikingai vartojate alkoholį (kasdien arba retkarčiais);
- sergate arba neseniai sirgote širdies nepakankamumu.

### **Ispėjimai ir atsargumo priemonės**

#### **Pieno rūgšties acidozės rizika**

Vokanamet gali sukelti labai retą, bet labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze, ypač jei Jūsų inkstai neveikia tinkamai. Pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika padidėja ir esant nekontroliuojamam diabetui, sunkioms infekcijoms, ilgalaikiam badavimui arba piktnaudžiavimui alkoholiu, dehidratacijai (žr. kitą informaciją toliau), kepenų funkcijos sutrikimams ir bet kurioms sveikatos būklėms, kai sumažėja organizmo dalies aprūpinimas deguonimi (pvz., ūminei sunkiai širdies ligai).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau nurodytų punktų, kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

*Nedelsdami kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų, jeigu:*

- Jums diagnozuota genetiškai paveldima liga, pažeidžianti mitochondrijas (energiją gaminančius ląstelių komponentus), pvz., MELAS sindromas (mitochondrinė encefalopatija, pieno rūgšties acidozė ir į insultą panašūs epizodai) arba iš motinos paveldimas diabetas ir kurtumas (MIDD).
- Pradėjus vartoti metforminą, Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: traukulių priepuolis, pablogėjo pažintiniai gebėjimai, sutriko kūno judesiai, atsirado simptomų, rodančių nervų pažeidimą (pvz., skausmas arba tirpimas), migrena ir kurtumas.

#### **Laikinais nustokite vartoti Vokanamet, jeigu Jums yra būklė, kuri gali būti susijusi su**

**dehidratacija** (reikšmingu organizmo skysčių netekimu), pvz., sunkus vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, karščio poveikis arba mažesnis nei įprastai skysčių suvartojimas. Kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

#### **Nustokite vartoti Vokanamet ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomų, nes ši būklė gali sukelti komą.**

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

- vėmimas
- pilvo skausmas
- raumenų mėšlungis
- bendras prastos savijautos pojūtis su dideliu nuovargiu
- pasunkėjęs kvėpavimas
- sumažėjusi kūno temperatūra ir retas širdies plakimas

Pieno rūgšties acidozės yra rimtas sutrikimas, kuris turi būti gydomas ligoninėje.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Vokanamet ir gydymo juo metu:

- ką galėtumėte daryti, kad išvengti dehidratacijos (dehidratacijos požymius žr. 4 skyriuje);
- jeigu sergate I tipo cukriniu diabetu, nes Vokanamet negalima vartoti šiai būklei gydyti;

- jeigu Jums pasireiškė greitas svorio kritimas, pykinimas arba vėmimas, skrandžio skausmas, pernelyg didelis troškulys, greitas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas mieguistumas ar nuovargis, salsvas iškvėpiamo oro kvapas, salsvas ar metalo prieskonis burnoje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas, nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba vykite artimiausią ligoninę. Tai gali būti „diabetinės ketoacidozės“ požymiai – retas, bet sunkus, kartais gyvybei pavojingas sutrikimas, kuris gali pasireikšti sergant cukriniu diabetu dėl padidėjusių ketoninių kūnų koncentracijų šlapime ar kraujyje, kurios išmatuojamos laboratoriniais tyrimais. Diabetinės ketoacidozės išsivystymo rizika gali padidėti dėl ilgalaikio badavimo, besaikio alkoholio vartojimo, skysčių netekimo, staigaus insulino dozės sumažinimo arba padidėjusio insulino poreikio dėl didelės apimties chirurginės operacijos ar sunkios ligos;
- jeigu Jums ketinama atlikti didelės apimties operaciją arba procedūrą, dėl kurios reikia ilgai būti nevalgius, pasitarkite su gydytoju, ar Jums reikia nutraukti Vokanamet vartojimą ir kada vėl galima pradėti jį vartoti;
- jeigu kada nors buvo diagnozuota sunki širdies liga arba esate patyrę insultą;
- jeigu vartojate kraujospūdį mažinančius (antihipertenzinius) vaistus arba kada nors buvo mažas kraujospūdis (hipotenzija). Daugiau informacijos yra pateikta toliau skyrelyje „Kiti vaistai ir Vokanamet“;
- jeigu Jums buvo amputuotos apatinės galūnės;
- svarbu reguliariai tikrinti pėdas ir laikytis visų sveikatos priežiūros specialisto pateiktų pėdų priežiūros patarimų ir patarimų pakankamam skysčių balansui palaikyti. Turite nedelsiant pranešti gydytojui, jeigu pastebite bet kokias žaizdas ar spalvos pokyčius, jeigu pėda pasidare jautri arba pajutote skausmą. Kai kurie tyrimai rodo, kad kanagliflozino vartojimas galėjo prisidėti prie apatinių galūnių amputacijos (daugiausia pirštų ir vidurinės pėdos dalies amputacijos) rizikos padidėjimo;
- nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu Jums tuo pat metu pasireikštų skausmas lyties organų srityje arba srityje tarp lyties organų ir išangės arba tos vietos taptų skausmingos, jos paraustytų arba patintų, taip pat pradėtumėte karščiuoti arba pasijustumėte blogai. Šie simptomai gali būti retos, bet rimtos ar net grėsmę gyvybei keliančios infekcijos, vadinamos tarpvietės nekrozuojančiu fascitu arba Fornjė gangrena, kuri sunaikina poodinį audinį, požymis. Fornjė gangreną būtina nedelsiant gydyti;
- jeigu Jums yra grybelinės makšties infekcijos požymių, tokių kaip sudirgimas, niežulys, neįprastos išskyros ar kvapas.
- jei sergate sunkia inkstų ar šlapimo takų infekcine liga su karščiavimu, gydytojas gali paprašyti nutraukti Vokanamet vartojimą, kol pasveiksite.

### **Inkstų funkcija**

Jūsų inkstai bus ištirti atliekant kraujo tyrimą prieš pradedant vartoti šį vaistą ir gydymo Vokanamet metu. Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją mažiausiai kartą per metus arba dažniau.

### **Operacija**

Jeigu Jums reikia atlikti didelę operaciją, turite nustoti vartoti Vokanamet procedūros metu ir kuri laiką po procedūros. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Vokanamet.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar nutraukus Vokanamet vartojimą, Jums reikia paskirti kitą cukraus kiekį kraujyje reguliuojantį gydymą. Svarbu, kad laikytumėtės gydytojo nurodymų.

### **Gliukozė šlapime**

Dėl kanagliflozino veikimo būdo, vartojant šį vaistą, gali būti teigiami cukraus (gliukozės) nustatymo Jūsų šlapime mėginiai.

### **Vaikams ir paaugliams**

Vokanamet nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes duomenų apie šiuos pacientus nėra.

### **Kiti vaistai ir Vokanamet**

Jeigu Jums reikia į kraują suleisti kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra jodo, pvz., atliekant rentgeno arba skenavimo tyrimą, prieš leidžiant arba leidimo metu turite nustoti vartoti Vokanamet. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Vokanamet.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai padaryti reikia dėl to, kad šis vaistas gali keisti kai kurių kitų vaistų veikimo būdą. Be to, kai kurie kiti vaistai gali keisti šio vaisto veikimo būdą. Jums gali reikėti dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje ir inkstų funkciją arba gydytojui gali reikėti koreguoti Vokanamet dozę. Ypač svarbu paminėti:

- insuliną ar kokį nors sulfonilurės preparatą (pvz., glimepiridą ar glipizidą) cukriniam diabetui gydyti – Jūsų gydytojas gali pageidauti sumažinti dozę, kad išvengtumėte per mažų cukraus koncentracijų kraujyje (hipoglikemijos) atsiradimo;
- vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikai);
- jonažolių preparatų (augalinius vaistus depresijai gydyti);
- karbamazepiną, fenitoiną ar fenobarbitalį (vaistus, kurie vartojami traukuliams gydyti);
- litį (vaistą, vartojamą bipoliniam sutrikimui gydyti);
- efavirenzą arba ritonavirą (vaistą, kuris vartojamas ŽIV infekcijai gydyti);
- rifampiciną (antibiotiką, kuris vartojamas tuberkuliozei gydyti);
- kolestiraminą (vaistą, vartojamą cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti). Žr. 3 skyrių „Kaip vartoti“;
- digoksiną ar digitoksiną (vaistus, kurie vartojami kai kuriems širdies sutrikimams gydyti). Vartojant Vokanamet, gali tekti matuoti digoksino ar digitoksino koncentracijas Jūsų kraujyje;
- dabigatraną (kraują skystinantį vaistą, mažinantį krešulių susidarymo riziką);
- vaistų, kurių sudėtyje yra alkoholio. Žr. skyrių „Vokanamet vartojimas su alkoholiu“;
- cimetidiną (vaistą, skiriamą gydyti skrandžio problemas);
- kortikosteroidų (vartojamų gydyti įvairias būkles, pvz., sunkų odos uždegimą arba astmos paūmėjimą), kurie yra vartojami per burną, leidžiami injekcijomis arba įkvepiami;
- beta-2 agonistų (pvz., salbutamolio ar terbutalino), kurie vartojami astmai gydyti;
- vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitoriai, pvz., ibuprofenas ir celekoksibas);
- tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai).

### **Vokanamet vartojimas su alkoholiu**

Vartodami Vokanamet, venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama arba prieš tęsdama šio vaisto vartojimą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kanagliflozinas, viena iš Vokanamet veikliųjų medžiagų, neturi būti vartojama nėštumo metu. Pasikalbėkite su savo gydytoju, kaip geriausia kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje nevartojant Vokanamet, vos tik sužinote, kad esate nėščia.

Neturite vartoti Vokanamet, jei maitinate krūtimi. Pasikalbėkite su gydytoju, ar reikia nutraukti vaisto vartojimą, ar žindymą.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vokanamet neveikia arba veikia nereikšmingai gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti įrankius arba mechanizmus. Vis dėlto buvo pranešta apie galvos svaigimą ir apsvaigimą, kurie gali veikti Jūsų gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti įrankius arba mechanizmus.

Vokanamet vartojant kartu su kitais vaistais, vadinamais sulfonilurės dariniais, diabetui gydyti (pvz., glimepiridas ar glipizidas) ar insulinu, gali padidėti cukraus koncentracijos sumažėjimo kraujyje

(hipoglikemijos) rizika. Požymiai yra miglotas matymas, lūpų dilgčiojimas, virpėjimas, prakaitavimas, išblyškimas, nuotaikos pokyčiai arba nerimo ar sumišimo jautimas. Tai gali veikti gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti kokius nors įrengimus ar mechanizmus. Jeigu pasireiškia kuris nors mažos gliukozės koncentracijos kraujyje požymis, kuo greičiau pasakykite gydytojui.

### **Vokanamet sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Vokanamet**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek vartoti**

- Vokanamet dozė yra viena tabletė du kartus per parą.
- Vartojamo Vokanamet stiprumas priklauso nuo Jūsų būklės ir kanagliflozino bei metformino kiekio, reikalingo cukraus kiekiui Jūsų kraujyje kontroliuoti.
- Gydytojas skirs Jums tinkamo stiprumo vaistą.

### **Kaip vartoti**

- Nurykite visą tabletę užsigerdami vandeniu.
- Geriausia išgerti tabletę valgio metu. Tai sumažins skrandžio sutrikimų tikimybę.
- Pasistenkite tabletes kasdien gerti tuo pačiu metu. Tai padės prisiminti jas išgerti.
- Jei gydytojas paskyrė šį vaistą kartu su vaistu, mažinančiu cholesterolio kiekį, pvz., kolestiraminu, Jūs turite pavartoti šį vaistą mažiausiai 1 val. prieš pavartojant vaistą, mažinantį cholesterolio kiekį, ar po 4-6 val. po jo pavartojimo.

Jūsų gydytojas gali skirti vartoti Vokanamet kartu su kitais gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančiais vaistais. Nepamirškite vartoti visus vaistus taip, kaip nurodė Jūsų gydytojas, kad poveikis Jūsų sveikatai būtų kuo geriausias.

### **Dieta ir fizinis aktyvumas**

Kad cukrinis diabetas būtų kontroliuojamas, vis tiek turite laikytis Jūsų gydytojo, vaistininko ir slaugytojo nurodymų dėl dietos ir fizinio krūvio. Ypač jeigu laikotės kūno masę reguliuojančios cukrinio diabeto dietos, ir toliau jos laikykitės vartodami šį vaistą.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Vokanamet dozę?**

Kadangi Vokanamet sudėtyje yra metformino, tai jei pavartojote per daug šio vaisto, Jums gali pasireikšti pieno rūgšties acidozė. Jei taip atsitiktų, Jūs gali reikėti skubiai guldyti į ligoninę, nes pieno rūgšties acidozė gali sukelti komą. Pieno rūgšties acidozės simptomai apima vėmimą, pilvo skausmą, raumenų spazmus, bendrą pablogėjusią savijautą su sunkiu nuovargiu ar sunkumu kvėpuoti. Kiti simptomai yra sumažėjusi kūno temperatūra ir širdies plakimas. Nedelsiant nustokite vartoti šį vaistą ir kuo greičiau kreipkitės į gydytoją ar artimiausią ligoninę (žr. 2 skyrių). Šio vaisto pakuotę pasiimkite su savimi.

### **Pamiršus pavartoti Vokanamet**

- Jeigu pamiršote išgerti dozę, padarykite tai, kai tik prisiminsite. Vis dėlto, jeigu jau yra kitos dozės vartojimo laikas, pamirštąją dozę praleiskite.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Vokanamet**

Jeigu nustosite vartoti šį vaistą, cukraus koncentracija Jūsų kraujyje gali padidėti. Nenutraukite šio vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Nutraukite Vokanamet vartojimą, kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių, jeigu pasireiškia kuris nors toliau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:**

**Sunkios alerginės reakcijos (retas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)**

Galimi sunkios alerginės reakcijos požymiai gali būti:

- veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimas, galintis apsunkinti kvėpavimą ar rijimą.

**Pieno rūgšties acidozė (labai retas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)**

Vokanamet gali sukelti labai retą, tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Tokiu atveju turite **nustoti vartoti Vokanamet ir nedelsdami kreiptis į gydytoją arba vykite artimiausią ligoninę**, nes pieno rūgšties acidozės gali sukelti komą.

**Diabetinė ketoacidozė (retas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)**

Diabetinės ketoacidozės požymiai (taip pat žr. 2 skyrių):

- padidėjusios ketoninių kūnų koncentracijos Jūsų šlapime arba kraujyje;
- greitas svorio kritimas;
- pykinimas arba vėmimas;
- skrandžio skausmas;
- pernelyg didelis troškulys;
- greitas ir gilus kvėpavimas;
- sumišimas;
- neįprastas mieguistumas ar nuovargis;
- salsvas išskvėpiamo oro kvapas, salsvas ar metalo prieskonis burnoje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas.

Tai gali pasireikšti nepriklausomai nuo gliukozės koncentracijos kraujyje. Gydytojas gali nuspręsti laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą Vokanamet.

**Dehidratacija (nedažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)**

- pernelyg didelis skysčių pasišalinimas iš organizmo (dehidratacija). Toks poveikis dažniau pasireiškia vyresniems žmonėms (75 metų ir vyresniems), pacientams, kurie turi problemų su inkstais, ir pacientams, vartojantiems šlapimo išskyrimą skatinančių tablečių (diuretikų).

Galimi dehidratacijos požymiai yra:

- galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis;
- apalpinimas (alpinimas) arba galvos svaigimas arba nualpinimas atsistojant;
- labai stiprus burnos džiūvimas arba lipnumas burnoje, labai didelis troškulys;
- labai didelio silpnumo ar nuovargio jutimas;
- mažas išskiriamas šlapimo kiekis arba visiškai šlapimo neišsiskyrimas;
- dažnas širdies plakimas.

**Kiek galima greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis**

**Hipoglikemija (labai dažnas, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- maža cukraus koncentracija kraujyje (hipoglikemija) – vartojant šį vaistą kartu su insulinu arba sulfonilurėjos dariniu (pvz., glimepiridu ar glipizidu).

Galimos mažos cukraus koncentracijos kraujyje požymiai yra šie:

- miglotas matymas;
- lūpų dilgčiojimas;
- virpėjimas, prakaitavimas, išblyškimas;

- nuotaikos pokyčiai arba nerimo jautimas, arba sumišimo būsenos.

Jūsų gydytojas pasakys Jums, kaip gydyti sumažėjusią cukraus koncentraciją kraujyje ir kaip elgtis, jeigu yra kuris nors aukščiau nurodytas požymis.

### **Šlapimo takų infekcijos (dažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Sunkios šlapimo takų infekcijos požymiai, pvz.:
  - karščiavimas ir (arba) šaltkrėtis;
  - deginimo jausmas šlapinimosi metu;
  - nugaros ar šono skausmas.

Nors taip nutinka ir nedažnai, bet jei šlapime pastebėsite kraujo, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

### **Kiti šalutiniai poveikiai, vartojant vien kanaglifloziną**

#### **Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- mieliagrybių sukelta makšties infekcija.

#### **Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- varpos arba apyvarpės išbėrimas ar paraudimas (mieliagrybių infekcija);
- šlapinimosi pokyčiai (įskaitant dažnesnį šlapinimąsi arba šlapinimąsi didesniais kiekiais, poreikį skubiai pasišlapinti, poreikį šlapintis naktimis);
- vidurių užkietėjimas;
- troškulio jautimas;
- blogumas (pykinimas);
- kraujo tyrimai gali parodyti riebiųjų medžiagų (cholesterolio) koncentracijos pokyčius ir raudonųjų kraujo ląstelių kiekio (hematokrito) padidėjimą Jūsų kraujyje.

#### **Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)**

- išbėrimas arba odos paraudimas – kuris gali būti niežtinčiasis, su iškiliais mazgeliais, šlapuoti arba pasireikšti pūslelėmis.
- dilgėlinė;
- kraujo tyrimai gali parodyti su inkstų funkcija susijusius pokyčius (padidėjusios kreatinino ar šlapalo koncentracijos) arba padidėjusią kalio koncentraciją;
- kraujo tyrimuose gali būti nustatytas fosfatų kiekio padidėjimas;
- kaulų lūžis;
- inkstų nepakankamumas (daugiausia kaip pasekmė per didelio skysčio praradimo Jūsų organizme);
- apatinių galūnių amputacija (daugiausia pirštų), ypač jeigu Jums yra didelė širdies ligos rizika;
- fimozė – sunkumas atitraukti apyvarpę nuo varpos galo;
- odos reakcijos, pasireiškusios pabuvus saulės spinduliuose.

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- tarpvietės nekrozuojantis fascitas arba Fornjė gangrena, rimta genitalijų arba srities tarp lyties organų ir išangės minkštųjų audinių infekcija.

### **Šalutiniai poveikiai, vartojant vieną metforminą, kurie nebuvo aprašyti vartojant kanaglifloziną:**

- labai dažni: blogumas (pykinimas), vėmimas, viduriavimas, skrandžio skausmas ir apetito netekimas;
- dažni: metalo skonis burnoje (skonio sutrikimas), sumažėjęs vitamino B12 kiekis (gali sukelti anemiją – sumažėjusį raudonųjų kraujo kūnelių skaičių);
- labai reti: kepenų funkcijos tyrimo sutrikimai, hepatitas (kepenų sutrikimas) ir niežulys.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi

V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Vokanamet

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „EXP/Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Jeigu pakuotė yra pažeista arba yra sugadinimo požymių, Vokanamet vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Vokanamet sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra kanagliflozinas ir metformino hidrochloridas.
  - Kiekvienoje 50 mg/850 mg tabletėje yra kanagliflozino hemihidrato, atitinkančio 50 mg kanagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido.
  - Kiekvienoje 50 mg/1000 mg tabletėje yra kanagliflozino hemihidrato, atitinkančio 50 mg kanagliflozino ir 1000 mg metformino hidrochlorido.
  - Kiekvienoje 150 mg/850 mg tabletėje yra kanagliflozino hemihidrato, atitinkančio 150 mg kanagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido.
  - Kiekvienoje 150 mg/1000 mg tabletėje yra kanagliflozino hemihidrato, atitinkančio 150 mg kanagliflozino ir 1000 mg metformino hidrochlorido.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, hipromeliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas.
  - Tabletės plėvelė:
    - 50 mg/850 mg tabletės: makrogolis 3350, polivinilo alkoholis, talkas, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172) ir juodasis geležies oksidas (E172).
    - 50 mg/1000 mg tabletės: makrogolis 3350, polivinilo alkoholis, talkas, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172).
    - 150 mg/850 mg tabletės: makrogolis 3350, polivinilo alkoholis, talkas, titano dioksidas (E171) ir geltonasis geležies oksidas (E172).
    - 150 mg/1000 mg tabletės: makrogolis 3350, polivinilo alkoholis, talkas, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172) ir juodasis geležies oksidas (E172).

### Vokanamet išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Vokanamet 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rožinės spalvos, kapsulės pavidalo, 20 mm ilgio, vienoje jos pusėje yra užrašas „CM“, o kitoje – „358“.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rusvai gelsvos spalvos, kapsulės pavidalo, 21 mm ilgio, vienoje jos pusėje yra užrašas „CM“, o kitoje – „551“.
- Vokanamet 150 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra šviesiai geltonos spalvos, kapsulės pavidalo, 21 mm ilgio, vienoje jos pusėje yra užrašas „CM“, o kitoje – „418“.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra purpurinės spalvos, kapsulės pavidalo, 22 mm ilgio, vienoje jos pusėje yra užrašas „CM“, o kitoje – „611“.

Vokanamet yra tiekiamas DTPE buteliukuose su vaikams neatidaru uždoriu. Pakuočių dydžiai: kartono dėžutės, kuriose yra po 20 ir 60 tablečių bei sudėtinės pakuotės dėžutės, kuriose yra 180 tablečių (3 buteliukai po 60 tablečių kiekviename).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **Registruotojas**

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

#### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **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

**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

**Polska**

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu>.