

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vokanamet 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vokanamet skirtas suaugusiems nuo 18 metų ir vyresniems, sergantiems II tipo cukriniu diabetu, kaip papildomas gydymas kartu su dieta ir fiziniais pratimais glikemijos kontrolei gerinti:

- pacientams, kuriems nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė, skiriant maksimalias toleruojamas vien tik metformino dozes;
- pacientams, kuriems skiriant maksimalias toleruojamas metformino dozes kartu su kitais gliukozės kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė (dėl turimos informacijos apie įvairius papildomus gydymo būdus žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius);
- pacientams, kurie jau yra gydomi kanagliflozinu ir metforminu kartu juos vartojant atskiromis tabletėmis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

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 doze.

Kanagliflozino dozė turi būti titruojama (pridedama prie optimalios metformino dozės) prieš pacientui pradedant 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 sukeliama diurezė (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), apsvarsčius, 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 (≥ 65 metų) pacientams

Kadangi metforminas 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 laktatinės acidozės pasireiškimui, ypač senyviems pacientams. Turėtų būti atsižvelgta į skysčių trūkumo organizme riziką, susijusią su kanagliflozino vartojimu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) yra nuo 60 ml/min./1,73 m² iki < 90 ml/min./1,73 m² arba kreatinino klirensas (Kl_{Kr}) yra nuo 60 ml/min. iki < 90 ml per min., dozės koreguoti nereikia.

Vokanamet neturi būti vartojamas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG yra mažiau nei 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} yra mažiau nei 60 ml/min.) dėl veikliosios medžiagos metformino (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Vokanamet vartoti nerekomenduojama 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 yra 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.
- Diabetinė ketoacidozė, diabetinė prekoma.
- Vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (pacientams, kurių aGFG yra mažiau nei 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} yra mažiau nei 60 ml/min.) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
- Ūminės būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją, pvz., dehidracija, 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

Bendra informacija

Vokanamet vartojimas pacientams, kurie serga I tipo cukriniu diabetu, netirtas ir todėl tokiems pacientams šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

Laktatinė acidozė

Laktatinė acidozė – reta, bet labai rimta (didelis mirtingumas, jeigu greitai nepradedama gydyti) metabolinė komplikacija, kuri gali kilti dėl metformino susikaupimo. Metforminu gydomiems pacientams pastebėti laktatinės acidozės atvejai visų pirma pasitaikė tiems cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo reikšmingas inkstų nepakankamumas. Laktatinės acidozės dažnį galima bei reikia sumažinti, įvertinant ir kitus lydinčius rizikos veiksnius, tokius kaip bloga diabeto kontrolė, ketozė, ilgalaikis badavimas, gausus alkoholio vartojimas, kepenų funkcijos nepakankamumas ir kitas būklės, susijusias su hipoksija.

Diagnozė

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

Dėl to gali pasireikšti rūgštinė dispnėja, pilvo skausmas, hipotermija ir koma. Diagnostiniai laboratoriniai duomenys: sumažėjęs kraujo pH, laktatų koncentracija kraujo plazmoje didesnė kaip 5 mmol/l ir padidėjęs anijonų trūkumas bei laktatų / piruvatų santykis. Jei įtariama metabolinė acidozė, gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti nutrauktas, o pacientas nedelsiant hospitalizuotas (žr. 4.9 skyrių).

Gdytojai turi perspėti pacientus apie laktatinės acidozės riziką ir simptomus.

Inkstų funkcija

Kadangi metforminas išsiskiria pro inkstus ir jo susikaupimas gali paskatinti laktatinės acidozės atsiradimą, prieš gydymą ir po gydymo reikėtų reguliariai tirti aGFG arba kreatinino koncentraciją serume:

- mažiausiai vieną kartą per metus pacientams, kurių inkstų funkcija normali;
- ne mažiau kaip du – keturis kartus per metus pacientams, kuriems aGFG (kreatinino klirensas) kiekis serume yra ties apatine normos riba, taip pat senyviems žmonėms.

Inkstų pažeidimas 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 nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU).

Jodo turintys kontrastiniai preparatai

Jodo turinčių kontrastinių preparatų suleidimas į veną rentgenologinių tyrimų metu gali sąlygoti inkstų nepakankamumą. Tai gali sukelti metformino susikaupimą, kuris gali padidinti laktatinės acidozės riziką. Prieš minėtą tyrimą arba jo metu Vokanamet vartojimą reikia nutraukti ir neatnaujinti tol, kol nepraėjo 48 val. ir kol tyrimu nenustatyta, kad inkstų funkcija yra normali (žr. 4.5 skyrių).

Chirurginė operacija

Kadangi Vokanamet sudėtyje yra metformino, likus 48 valandoms iki planinės operacijos, kuri bus atliekama bendrosios, spinalinės arba epidurinės anestezijos sąlygomis, gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtina nutraukti. Po operacijos gydymą Vokanamet paprastai galima atnaujinti ne anksčiau kaip po 48 val. ar atnaujinus maitinimąsi įprastu būdu ir tik tyrimu nustačius, kad inkstų funkcija yra normali.

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, antihipertenziniais vaistinėmis preparatais gydomiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi hipotenzija, diuretikus 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 apgalvotai 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

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos buvo pranešta apie retus diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejus, įskaitant gyvybei pavojingus 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.

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

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

Pacientų, kurie guldomi į ligoninę didelės apimties chirurginei procedūrai arba dėl ūminio sunkaus sveikatos sutrikimo, gydymą reikia pertraukti. Abiem atvejais gydymą kanagliflozinu galima atnaujinti iš karto, kai paciento būklė stabilizuojasi.

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

Pacientai, kuriems yra didesnė DKA atsiradimo rizika, yra mažą beta ląstelių funkcijos rezervą turintys pacientai (pvz.: II tipo diabetu sergantys pacientai, turintys mažą C peptido rodmenį, arba latentiniu autoimuniniu diabetu [LADS] sergantys suaugę 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 kanagliflozino turi nevartoti pacientai, sergantys I tipo cukriniu diabetu. Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad I tipo diabetu sergančius pacientus gydant *SGLT2* inhibitoriais, DKA pasireiškia dažnai.

Hematokrito padidėjimas

Hematokrito padidėjimas buvo stebėtas gydymo kanagliflozinu metu (žr. 4.8 skyrių), todėl jį reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems jau yra padidėjęs hematokritas.

Senyviems (≥ 65 metų) 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. Retais atvejais

buvo pranešta apie fimozę ir kartais buvo atliktas apipjaustymas. 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.

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.

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_{max}) 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 šiais UGT fermentais, Vokanamet dozę reikia apgalvoti

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_{max} 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.

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_{max} padidėjo 9 % bei 18 % padidėjo simvastatino rūgšties AUC, o simvastatino rūgšties C_{max} 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.

Vaisto poveikis laboratoriniams tyrimams

1,5- AG analizė

Kanagliflozino sukeltas padidėjęs gliukozės išsiskyrimas su šlapimu gali klaidingai sumažinti 1,5- anhidroglucitolio (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

Nerekomenduojami deriniai

Alkoholis

Ūminės intoksikacijos alkoholiu (ypač badavimo, blogos mitybos ar kepenų sutrikimo atveju) metu dėl Vokanamet veikliosios medžiagos metformino padidėja laktatinės acidozės rizika (žr. 4.4 skyrių). Reikia vengti vartoti alkoholio ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alkoholio.

Jodo turintys kontrastiniai preparatai

Jodo turinčių kontrastinių preparatų suleidimas į veną rentgenologinių tyrimų metu gali lemti inkstų nepakankamumą, sukeliantį metformino kaupimąsi organizme ir laktatinės acidozės riziką. Taigi, prieš minėtą tyrimą arba jo metu Vokanamet vartojimą reikia nutraukti ir neatnaujinti tol, kol nepraėjo 48 val. ir kol tyrimu nenustatyta, kad inkstų funkcija yra normali (žr. 4.4 skyrių).

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 kraujyje (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 vartoti reikia atsargiai

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 antihiperглиkeminio vaistinio preparato dozę.

Dėl inkstų funkcijos mažinimo potencialo diuretikai (ypač kilpiniai diuretikai) gali padidinti su metforminu susijusios laktatinės 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).

Riboti duomenys rodo, kad metformino vartojimas nėštumo metu nėra susijęs su sklaidos trūkumų 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 10 285 pacientams, kuriems diagnozuotas II tipo cukrinis diabetas, įskaitant 5 151 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. lentelę Nr. 1) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamąs reakcijas lentelėje Nr. 1 yra pagrįsti pirmiau aprašytų keturių 26 savaičių trukmės placebo kontroliuojamųjų tyrimų (n = 2 313) 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 (OSK). 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).

Lentelė Nr. 1. Nepageidaujamų reakcijų (MedDRA) santrauka lentelėje, paremta placebo kontroliuojamaisiais tyrimais^a ir vaistui patekus į rinką

Organų sistemų klasės Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Hipoglikemija, vartojant kartu su insulinu ar sulfonilurėjos dariniu
Nedažni	Dehidracija*
Reti	Diabetinė ketoacidozė**

<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Nedažni	Nuo padėties priklausomas galvos svaigimas*, apalpinimas*
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Nedažni	Hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija*
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažni	Vidurių užkietėjimas, troškulys ^b , pykinimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Nedažni	Išbėrimas ^c , dilgėlinė
Nežinomas	Angioneurozinė edema ^d
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažni	Kaulų lūžis ^e
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Dažni	Poliurija ar polakiurija ^f , šlapimo takų infekcija (vaistui patekus į rinką pranešta apie pielonefritą ir urosepsį)
Nedažni	Inkstų nepakankamumas (daugiausia skysčių netekimo sąlygomis)
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Labai dažni	Vulvos ir makšties kandidamikozė ^g
Dažni	Balanitas ar balanopostitas ^h
<i>Tyrimai</i>	
Dažni	Dislipidemija ⁱ , padidėjęs hematokritas ^j
Nedažni	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ^k , padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje ^l , padidėjęs kalio kiekis kraujyje ^m , fosfatato kiekis kraujyje ⁿ

-
- * Susijęs su skysčių trūkumu organizme (žr. 4.4 skyrių).
- ** Žr. 4.4 skyrių.
- a 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 rizika) saugumo duomenys dažniausiai atitiko šioje lentelėje nurodytas nepageidaujamas reakcijas.
- b Troškulys apima troškulio, burnos džiūvimo ir polidipsijos sąvokas.
- c Išbėrimas apima eritematozinio išbėrimo, generalizuoto išbėrimo, dėminio išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, papulinio išbėrimo, niežtinčiojo išbėrimo, pūsulinio išbėrimo ir vezikulinio išbėrimo sąvokas.
- d Remiantis duomenimis kanagliflozinui patekus į rinką.
- e Kaulų lūžis nustatytas 0,7 % ir 0,6 % vartojusių atitinkamai 100 mg ir 300 mg kanagliflozino, palyginus su 0,3 % vartojusių placebo. Daugiau informacijos pateikiama žemiau skyriuje apie kaulų lūžį.
- f Poliorija ar polakiurija apima poliurijos, polakiurijos, skubaus poreikio pasišlapinti, šlapinimosi naktimis ir padidėjusio šlapimo išsiskyrimo sąvokas.
- g 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.
- h Balanitas ar balanopostitas apima balanito, balanopostito, kandidamikozinio balanito ir grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos sąvokas.
- i 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 %.
- j 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.
- k 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.
- l 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.
- m Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis kalio koncentracijos pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo atitinkamai 0,5 % ir 1,0 %, palyginti su 0,6 % vartojant placebo.
- n 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

Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme

Keturių 26 savaitių 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.

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo, kuriame dažniausiai dalyvavo vyresni pacientai, kuriems cukrinio diabeto komplikacijos buvo dažnesnės, duomenimis, nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, dažnis buvo 2,8 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, 4,6 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, ir 1,9 %, vartojant placebo.

Siekiant įvertinti šių nepageidaujamų reakcijų rizikos veiksnius, buvo atlikta didesnė bendra pacientų, dalyvavusių aštuoniuose kontroliuojamuosiuose III fazės tyrimuose, kuriuose buvo tirtos abi kanagliflozino dozės, duomenų analizė ($n = 9\,439$). Šios bendros analizės duomenimis, kilpinius diuretikus vartojantiems pacientams, pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo $30\text{ ml/min./1,73 m}^2$ iki $< 60\text{ ml/min./1,73 m}^2$, bei 75 metų ir vyresniems pacientams šių nepageidaujamų reakcijų dažnis dažniausiai buvo didesnis. Dažnis kilpinius diuretikus vartojantiems pacientams buvo 3,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir 8,8 %, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, palyginti su 4,7 % kontrolinėje grupėje. Pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo $30\text{ ml/min./1,73 m}^2$ iki $< 60\text{ ml/min./1,73 m}^2$ arba Kl_{Kr} buvo nuo 30 iki $< 60\text{ ml/min.}$, dažnis buvo 4,8 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir 8,1 %, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, palyginti su 2,6 % kontrolinėje grupėje. Dažnis 75 metų ir vyresniems pacientams buvo 4,9 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir 8,7 %, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, palyginti su 2,6 % kontrolinėje grupėje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo ir didesnės bendros analizės 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 kandidamikozė (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. Daugumą pranešimų apie vulvos ir makšties kandidamikozę 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).

Buvo pranešta, kad kandidamikozinis balanitas ar balanopostitas pasireiškė atitinkamai 4,2 % ir 3,7 % vyriškos lyties pacientų, gydytų 100 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą ir 300 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą, palyginti su 0,6 % vyriškos lyties pacientais, vartojusiais placebo. Daugiau kaip viena infekcinė liga buvo diagnozuota 0,9 % kanaglifloziną vartojusių vyriškos lyties pacientų. Iš viso 0,5 % vyriškos lyties pacientų nutraukė kanagliflozino vartojimą dėl kandidamikozinio balanito ar balanopostito. Retais atvejais buvo pranešta apie fimozę ir kartais buvo atliktas apipjaustymas (žr. 4.4 skyrių).

Šlapimo takų infekcijos

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

Kaulų lūžis

Kardiovaskulinio tyrimo, kuriame dalyvavo 4 327 pacientai, kuriems buvo didelė rizika susirgti širdies ir kraujagyslių liga, metu kaulų lūžio dažnis buvo 1,6, 1,6 ir 1,1 100 paciento metų, atitinkamai vartojusių kanagliflozino 100 mg, 300 mg ir placebo; lūžio disbalansas pradžioje atsiradavo per pirmąsias 26 gydymo savaites. Kitų II tipo cukrinio diabeto gydymo kanagliflozinu tyrimų metu, kuriuose buvo įtraukta maždaug 5 800 cukriniu diabetu sergantys pacientų, nebuvo pastebėta kokio nors kaulų lūžio rizikos skirtumo lyginant su kontrole. Po 104 gydymo savaičių kanagliflozinas nepalankiai neveikė kaulų mineralų tankio.

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Remiantis bendra aštuonių placebo kontroliuojamųjų ir aktyviai kontroliuojamųjų 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 dažnis buvo atitinkamai 4,9 %, 8,7 % ir 2,6 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą ir kontrolinėje grupėje. Buvo pranešta apie aGFG sumažėjimą -3,6 % ir -5,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino ir atitinkamai 300 mg kanagliflozino, palyginti su kontroline grupe (-3,0 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Metforminas

2 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.

Lentelė Nr. 2. Metformino nepageidaujamų reakcijų dažnis, remiantis klinikiniais tyrimais ir vaistui patekus į rinką

Organų sistemų klasės Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Labai reti	Laktoacidozė, vitamino B ₁₂ trūkumas ^a
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	Skonio sutrikimas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni	Virškinimo trakto simptomai ^b
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Labai reti	Eritema, niežulys, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Labai reti	Nenormalūs kepenų funkcijos rodikliai, hepatitas

^a Ilgalaikis gydymas metforminu sąlygoja vitamino B₁₂ absorbcijos sumažėjimą, dėl to retais atvejais gali pasireikšti žymus vitamino B₁₂ nepakankamumas (pvz., megaloblastinė anemija).

^b 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 laktatinė acidozė. Didelis metformino perdozavimas arba lydinti rizika gali lemti laktatinę acidozę. Laktatinė 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 laktatams 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, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD16.

Veikimo mechanizmas

Vokanamet sudėtyje yra du antihiperglikeminiai vaistiniai preparatai: kanagliflozinas, nešiklio *SGLT2* inhibitorius, ir biguanidų klasės preparatas metformino hidrochloridas, kurie, papildydami skirtingą vienas kito veikimo mechanizmą, gerina glikemijos 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 kloridų 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 antihiperglikeminiu poveikiu, mažinantis tiek bazinę glikemiją, tiek ir glikemiją 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 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 glikemijai, metforminas pasižymi palankiu poveikiu lipidų metabolismui. 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 %.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

Iš viso 10 285 pacientai, sergantys II tipo cukriniu diabetu, dalyvavo devyniuose dvigubai koduotuose kontroliuojamuosiuose klinikinio veiksmingumo ir saugumo tyrimuose, kurie buvo atlikti, siekiant įvertinti kanagliflozino poveikį glikemijos kontrolei, įskaitant 5 151 pacientus, gydytus kanagliflozinu kartu su metforminu. Pacientų, kurie vartojo kanaglifloziną, pasiskirstymas pagal rasę buvo: 72 % baltųjų rasės, 16 % azijiečių, 4 % juodaodžių ir 8 % kitų grupių. 16 % pacientų buvo ispanai. Maždaug 58 % pacientų buvo vyrai. Pacientai buvo vidutiniškai 59,6 metų (kitimo sritis nuo 21 metų iki 96 metų), tarp jų 3 082 pacientai buvo 65 metų ar vyresni ir 510 pacientų buvo 75 metų ar vyresni. 58 % pacientų kūno masės indeksas (KMI) buvo $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Placebu kontroliuojamieji tyrimai

Kanagliflozinas buvo tirtas skiriant monoterapiją, gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu, gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su sulfonilurės dariniu, gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurės dariniu, gydymą trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir pioglitazonu bei papildomą gydymą kartu su insulinu (lentelė Nr. 3). Apskritai kanagliflozinas sukėlė kliniškai ir statistškai reikšmingą ($p < 0,001$) poveikį, palyginti su placebo, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę, įskaitant glikozilinto hemoglobino (HbA_{1c}), procentinę dalį pacientų, kurie pasiekė HbA_{1c} < 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.

Lentelė Nr. 3. Placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys ^a

Gydymas dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu (26 savaitės)			
	Kanagliflozinas + metforminas		Placebas + metforminas (n=183)
	100 mg (n=368)	300 mg (n=367)	
HbA _{1c} (%)			
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 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA _{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	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 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/T ^c
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 _{1c} (%)			
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 ^b (-0,90;-0,52)	-0,92 ^b (-1,11;-0,73)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA _{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	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 ^b (-2,1;-0,7)	-2,0 ^b (-2,7;-1,3)	N/T ^c
Papildomas gydymas kartu su insulinu ^d (18 savaitėjų)			
	Kanagliflozinas + insulinas		Placebas + insulinas (n=565)
	100 mg (n=566)	300 mg (n=587)	
HbA _{1c} (%)			
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 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA _{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7

Kūno masė			
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 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/T ^c

^a Numatytų gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu prieš skiriant skubų glikemijos gydymą.

^b $p < 0,001$, palyginti su placebo.

^c Netaikoma.

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

Be aukščiau nurodytų tyrimų, glikeminis veiksmingumas, stebėtas 18 savaičių trukmės gydymo dviem vaistiniais preparatais kartu su sulfonilurėsos 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 statistškai reikšmingi glikemijos kontrolės rezultatai, lyginant su placebo, įskaitant HbA_{1c}, pacientų, pasiekusių HbA_{1c}, < 7 %, procento pokytį nuo pradinio FPG ir kūno svorio sumažėjimą, kurie pateikti 4 lentelėje.

Lentelė Nr. 4. Veiksmingumo rezultatai, gauti placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu kanaglifloziną vartojant du kartus per parą^a

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

^a Numatytų gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu.

^b $p < 0,001$, palyginti su placebo.

^c Netaikoma.

^d $p=0,013$ 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 sulfonilurėsos dariniu (lentelė Nr. 5). Skiriant gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu, 100 mg kanagliflozinas, vartojamas kartą per parą, panašiai sumažino HbA_{1c} nuo pradinio rodmens, o 300 mg daugiau sumažino ($p < 0,05$) HbA_{1c}, 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_{1c}, 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.

Lentelė Nr. 5. Aktyviai kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys^a

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 _{1c} (%)			
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 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA _{1c} < 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 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/T ^c
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 _{1c} (%)			
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 ^b (-0,50; -0,25)		N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA _{1c} < 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 ^d (-3,3; -2,2)		N/T ^c

-
- ^a Numatytų gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu prieš skiriant skubą glikemijos gydymą.
^b $p < 0,05$.
^c Netaikoma.
^d $p < 0,001$.

Ypatingos populiacijos

Dviejų specialių populiacijų (vyresnių pacientų 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.

Senyvi pacientai

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 placebo 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_{1c} , palyginti su placebo (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius

Keturių placebo 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 placebo, 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 placebo, 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 kanagliflozino 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 kanagliflozinu 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 sulfonilurėjos dariniu, palyginti su sitagliptinu, vartojamu kartu su metforminu ir sulfonilurėjos 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, pogrūpio 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 šlaunikaulio gumburo ar kaklelio srityse nebuvo.

Kardiovaskulinis saugumas

Buvo atlikta prieš tyrimą numatyta tarpinė II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 9 632 pacientai, sergantys II tipo diabetu, įskaitant 4 327 pacientus (44,9 %), sergančius kardiovaskuline liga arba turinčius didelę kardiovaskulinės ligos riziką, kurie dalyvauja tebevykstančiame širdies ir kraujagyslių tyrime, išnagrinėtų didžiųjų kardiovaskulinių reiškinių metaanalizė. Bendrosios svarbiausiosios vertinamosios baigties (laikotarpio iki vertinamosios baigties, kuri gali būti kardiovaskulinės mirties reiškinys, nemirtinas insultas, nemirtinas miokardo infarktas ir nestabilioji krūtinės angina, dėl kurios prireikė gydymo ligoninėje) santykinė rizika vartojant kanaglifloziną (bendrai analizuojant abi dozes), palyginti su aktyviu palyginamuoju preparatu ir placebo, buvo 0,91 (95 % PI: 0,68; 1,22); todėl kardiovaskulinės rizikos padidėjimo vartojant kanaglifloziną, palyginti su palyginamaisiais preparatais, įrodymų negauta. Santykinė rizika vartojant 100 mg ir 300 mg dozes vieną kartą per parą buvo panaši.

Kraujospūdis

Keturių 26 savaičių trukmės placebo kontroliuojamųjų tyrimų (n = 2 313) analizėje gydymas 100 mg ir 300 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą lėmė sistolinio kraujospūdžio vidutinį sumažėjimą atitinkamai -3,9 mmHg ir -5,3 mmHg, palyginti su placebo (-0,1 mmHg), ir mažesnį poveikį diastoliniam kraujospūdžiui, kurio vidutinis pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą buvo atitinkamai -2,1 mmHg ir -2,5 mmHg, palyginti su placebo (-0,3 mmHg). Pastebimų širdies plakimo dažnio pokyčių nebuvo.

Pacientai, kurių pradinis HbA_{1c} yra nuo > 10 % iki ≤ 12 %

Tyrimo dalyje su pacientais, kurių pradinis HbA_{1c} buvo nuo > 10 % iki ≤ 12 % ir kuriems buvo skirta monoterapija kanagliflozinu, buvo nustatytas atitinkamai -2,13 % ir -2,56 % HbA_{1c} (nekoriguotas placebo) sumažėjimas nuo pradinio, vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą.

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 įvykio / 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 119 litrų. 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 [¹⁴C]kanagliflozino dozę, atitinkamai 41,5 %, 7,0 % ir 3,2 % suvartotos radioaktyvios dozės pašalinano su išmatomis kanagliflozino, hidroksilinto metabolito ir O-gliukuronido metabolito pavidalu. Enterohepatinė kanagliflozino cirkuliacija yra nežymi.

Maždaug 33 % suvartotos radioaktyvios dozės pašalinano su šlapimu, daugiausia O-gliukuronido metabolitų pavidalu (30,5 %). Mažiau kaip 1 % dozės pašalinano 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

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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 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.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija yra normali, kanagliflozino C_{max} ir AUC_{∞} 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 (≥ 65 metų) pacientams

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

Vaikų populiacija

Kanagliflozino farmakokinetikos tyrimų vaikams ir paaugliams neatlikta.

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 µg /ml. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu C_{max} nebuvo didesnė negu 5 µg /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 ml/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.

Daugkartinį 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 nustatytais 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 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kanagliflozinas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo iiklinikinių 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 1 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 0,6 karto didesnėms už klinikinės ekspozicijas 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 gydomąją 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

Iprastų 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

50 mg/850 mg
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

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukas su vaikų neatidaromu uždoriu, sandarikliu ir drėgmės sugėrikliu.
Buteliuke yra 20 arba 60 plėvelė dengtų tablečių.

Pakuočių dydžiai:

1 x 20 plėvelė dengtų tablečių.
1 x 60 plėvelė dengtų tablečių.
180 (3 x 60) plėvelė dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/918/001 (20 tablečių)
EU/1/14/918/002 (60 tablečių)
EU/1/14/918/003 (180 tablečių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2014 m. balandžio mėn. 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vokanamet 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vokanamet skirtas suaugusiems nuo 18 metų ir vyresniems, sergantiems II tipo cukriniu diabetu, kaip papildomas gydymas kartu su dieta ir fiziniais pratimais glikemijos kontrolei gerinti:

- pacientams, kuriems nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė, skiriant maksimalias toleruojamas vien tik metformino dozes;
- pacientams, kuriems skiriant maksimalias toleruojamas metformino dozes kartu su kitais gliukozės kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė (dėl turimos informacijos apie įvairius papildomus gydymo būdus žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius);
- pacientams, kurie jau yra gydomi kanagliflozinu ir metforminu kartu juos vartojant atskiromis tabletėmis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

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 nevirsijant 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 doze.

Kanagliflozino dozė turi būti titruojama (pridedama prie optimalios metformino dozės) prieš pacientui pradedant 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 vaistinėmis preparatais (pvz., sulfonilurėjos dariniais), apsvarsčius, 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 (≥ 65 metų) pacientams

Kadangi metforminas 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 laktatinės acidozės pasireiškimui, ypač senyviems pacientams. Turėtų būti atsižvelgta į skysčių trūkumo organizme riziką, susijusią su kanagliflozino vartojimu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) yra nuo 60 ml/min./1,73 m² iki < 90 ml/min./1,73 m² arba kreatinino klirensas (Kl_{Kr}) yra nuo 60 ml/min. iki < 90 ml per min., dozės koreguoti nereikia.

Vokanamet neturi būti vartojamas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG yra mažiau nei 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} yra mažiau nei 60 ml/min.) dėl veikliosios medžiagos metformino (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Vokanamet vartoti nerekomenduojama 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 yra 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.
- Diabetinė ketoacidozė, diabetinė prekoma.
- Vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (pacientams, kurių aGFG yra mažiau nei 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} yra mažiau nei 60 ml/min.) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
- Ūminės būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją, pvz., dehidracija, 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

Bendra informacija

Vokanamet vartojimas pacientams, kurie serga I tipo cukriniu diabetu, netirtas ir todėl tokiems pacientams šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

Laktatinė acidozė

Laktatinė acidozė – reta, bet labai rimta (didelis mirtingumas, jeigu greitai nepradedama gydyti) metabolinė komplikacija, kuri gali kilti dėl metformino susikaupimo. Metforminu gydomiems pacientams pastebėti laktatinės acidozės atvejai visų pirma pasitaikė tiems cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo reikšmingas inkstų nepakankamumas. Laktatinės acidozės dažnį galima bei reikia sumažinti, įvertinant ir kitus lydinčius rizikos veiksnius, tokius kaip bloga diabeto kontrolė, ketozė, ilgalaikis badavimas, gausus alkoholio vartojimas, kepenų funkcijos nepakankamumas ir kitas būklės, susijusias su hipoksija.

Diagnozė

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

Dėl to gali pasireikšti rūgštinė dispnėja, pilvo skausmas, hipotermija ir koma. Diagnostiniai laboratoriniai duomenys: sumažėjęs kraujo pH, laktatų koncentracija kraujo plazmoje didesnė kaip 5 mmol/l ir padidėjęs anijonų trūkumas bei laktatų / piruvatų santykis. Jei įtariama metabolinė acidozė, gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti nutrauktas, o pacientas nedelsiant hospitalizuotas (žr. 4.9 skyrių).

Gdytojai turi perspėti pacientus apie laktatinės acidozės riziką ir simptomus.

Inkstų funkcija

Kadangi metforminas išsiskiria pro inkstus ir jo susikaupimas gali paskatinti laktatinės acidozės atsiradimą, prieš gydymą ir po gydymo reikėtų reguliariai tirti aGFG arba kreatinino koncentraciją serume:

- mažiausiai vieną kartą per metus pacientams, kurių inkstų funkcija normali;
- ne mažiau kaip du – keturis kartus per metus pacientams, kuriems aGFG (kreatinino klirensas) kiekis serume yra ties apatine normos riba, taip pat senyviems žmonėms.

Inkstų pažeidimas 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 nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU).

Jodo turintys kontrastiniai preparatai

Jodo turinčių kontrastinių preparatų suleidimas į veną rentgenologinių tyrimų metu gali sąlygoti inkstų nepakankamumą. Tai gali sukelti metformino susikaupimą, kuris gali padidinti laktatinės acidozės riziką. Prieš minėtą tyrimą arba jo metu Vokanamet vartojimą reikia nutraukti ir neatnaujinti tol, kol nepraėjo 48 val. ir kol tyrimu nenustatyta, kad inkstų funkcija yra normali (žr. 4.5 skyrių).

Chirurginė operacija

Kadangi Vokanamet sudėtyje yra metformino, likus 48 valandoms iki planinės operacijos, kuri bus atliekama bendrosios, spinalinės arba epidurinės anestezijos sąlygomis, gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtina nutraukti. Po operacijos gydymą Vokanamet paprastai galima atnaujinti ne anksčiau kaip po 48 val. ar atnaujinus maitinimąsi įprastu būdu ir tik tyrimu nustačius, kad inkstų funkcija yra normali.

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, antihipertenziniais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi hipotenzija, diuretikus 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 apgalvotai 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

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos buvo pranešta apie retus diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejus, įskaitant gyvybei pavojingus atvejus, pasireiškusiųs *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.

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

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

Pacientų, kurie guldomi į ligoninę didelės apimties chirurginei procedūrai arba dėl ūminio sunkaus sveikatos sutrikimo, gydymą reikia pertraukti. Abiem atvejais gydymą kanagliflozinu galima atnaujinti iš karto, kai paciento būklė stabilizuojasi.

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

Pacientai, kuriems yra didesnė DKA atsiradimo rizika, yra mažą beta ląstelių funkcijos rezervą turintys pacientai (pvz.: II tipo diabetu sergantys pacientai, turintys mažą C peptido rodmenį, arba latentiniu autoimuniniu diabetu [LADS] sergantys suaugę 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 kanagliflozino turi nevartoti pacientai, sergantys I tipo cukriniu diabetu. Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad I tipo diabetu sergančius pacientus gydant *SGLT2* inhibitoriais, DKA pasireiškia dažnai.

Hematokrito padidėjimas

Hematokrito padidėjimas buvo stebėtas gydymo kanagliflozinu metu (žr. 4.8 skyrių), todėl jį reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems jau yra padidėjęs hematokritas.

Senyviems (≥ 65 metų) 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. Retais atvejais

buvo pranešta apie fimozę ir kartais buvo atliktas apipjaustymas. 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.

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.

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_{max}) 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 šiais UGT fermentais, Vokanamet dozę reikia apgalvoti

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_{max} 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.

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_{max} padidėjo 9 % bei 18 % padidėjo simvastatino rūgšties AUC, o simvastatino rūgšties C_{max} 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.

Vaisto poveikis laboratoriniams tyrimams

1,5- AG analizė

Kanagliflozino sukeltas padidėjęs gliukozės išsiskyrimas su šlapimu gali klaidingai sumažinti 1,5- anhidroglucitolio (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

Nerekomenduojami deriniai

Alkoholis

Ūminės intoksikacijos alkoholiu (ypač badavimo, blogos mitybos ar kepenų sutrikimo atveju) metu dėl Vokanamet veikliosios medžiagos metformino padidėja laktatinės acidozės rizika (žr. 4.4 skyrių). Reikia vengti vartoti alkoholio ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alkoholio.

Jodo turintys kontrastiniai preparatai

Jodo turinčių kontrastinių preparatų suleidimas į veną rentgenologinių tyrimų metu gali lemti inkstų nepakankamumą, sukeliantį metformino kaupimąsi organizme ir laktatinės acidozės riziką. Taigi, prieš minėtą tyrimą arba jo metu Vokanamet vartojimą reikia nutraukti ir neatnaujinti tol, kol nepraėjo 48 val. ir kol tyrimu nenustatyta, kad inkstų funkcija yra normali (žr. 4.4 skyrių).

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 kraujyje (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 vartoti reikia atsargiai

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 antihiperглиkeminio vaistinio preparato dozę.

Dėl inkstų funkcijos mažinimo potencialo diuretikai (ypač kilpiniai diuretikai) gali padidinti su metforminu susijusios laktatinės 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).

Riboti duomenys rodo, kad metformino vartojimas nėštumo metu nėra susijęs su sklaidos trūkumų 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 10 285 pacientams, kuriems diagnozuotas II tipo cukrinis diabetas, įskaitant 5 151 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. lentelę Nr. 1) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamąs reakcijas lentelėje Nr. 1 yra pagrįsti pirmiau aprašytų keturių 26 savaičių trukmės placebo kontroliuojamųjų tyrimų (n = 2 313) 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 (OSK). 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).

Lentelė Nr. 1. Nepageidaujamų reakcijų (MedDRA) santrauka lentelėje, paremta placebo kontroliuojamaisiais tyrimais^a ir vaistui patekus į rinką

Organų sistemų klasės Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Hipoglikemija, vartojant kartu su insulinu ar sulfonilurėjos dariniu
Nedažni	Dehidracija*
Reti	Diabetinė ketoacidozė**
Nervų sistemos sutrikimai	
Nedažni	Nuo padėties priklausomas galvos svaigimas*,

	apalpimas*
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažni	Hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija*
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni	Vidurių užkietėjimas, troškulys ^b , pykinimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni	Išbėrimas ^c , dilgėlinė
Nežinomas	Angioneurozinė edema ^d
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Nedažni	Kaulų lūžis ^e
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažni	Poliurija ar polakiurija ^f , šlapimo takų infekcija (vaistui patekus į rinką pranešta apie pielonefritą ir urosepsį)
Nedažni	Inkstų nepakankamumas (daugiausia skysčių netekimo sąlygomis)
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Labai dažni	Vulvos ir makšties kandidamikozė ^{**g}
Dažni	Balanitas ar balanopostitas ^{**h}
Tyrimai	
Dažni	Dislipidemija ⁱ , padidėjęs hematokritas ^{**j}
Nedažni	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ^{**k} , padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje ^{**l} , padidėjęs kalio kiekis kraujyje ^{**m} , padidėjęs fosfato kiekis kraujyje ⁿ

* Susijęs su skysčių trūkumu organizme (žr. 4.4 skyrių).

** Žr. 4.4 skyrių.

^a 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 rizika) saugumo duomenys dažniausiai atitiko šioje lentelėje nurodytas nepageidaujamas reakcijas.

^b Troškulys apima troškulio, burnos džiūvimo ir polidipsijos sąvokas.

^c Išbėrimas apima eritematozinio išbėrimo, generalizuoto išbėrimo, dėminio išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, papulinio išbėrimo, niežtinčiojo išbėrimo, pūslinio išbėrimo ir vezikulinio išbėrimo sąvokas.

^d Remiantis duomenimis kanagliflozinui patekus į rinką.

^e Kaulų lūžis nustatytas 0,7 % ir 0,6 % vartojusių atitinkamai 100 mg ir 300 mg kanagliflozino, palyginus su 0,3 % vartojusių placebo. Daugiau informacijos pateikiama žemiau skyriuje apie kaulų lūžį.

^f Poliurija ar polakiurija apima poliurijos, polakiurijos, skubaus poreikio pasišlapinti, šlapinimosi naktimis ir padidėjusio šlapimo išsiskyrimo sąvokas.

^g 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.

^h Balanitas ar balanopostitas apima balanito, balanopostito, kandidamikozinio balanito ir grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos sąvokas.

ⁱ 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 %.

^j 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.

^k 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.

^l 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.

^m Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis kalio koncentracijos pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo atitinkamai 0,5 % ir 1,0 %, palyginti su 0,6 % vartojant placebo.

ⁿ 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

Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių trūkumu organizme

Keturių 26 savaitių 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.

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo, kuriame dažniausiai dalyvavo vyresni pacientai, kuriems cukrinio diabeto komplikacijos buvo dažnesnės, duomenimis, nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, dažnis buvo 2,8 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, 4,6 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, ir 1,9 %, vartojant placebo.

Siekiant įvertinti šių nepageidaujamų reakcijų rizikos veiksnius, buvo atlikta didesnė bendra pacientų, dalyvavusių aštuoniuose kontroliuojamuosiuose III fazės tyrimuose, kuriuose buvo tirtos abi kanagliflozino dozės, duomenų analizė (n = 9 439). Šios bendros analizės duomenimis, kilpinis diuretikas vartojantiems pacientams, pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², bei 75 metų ir vyresniems pacientams šių nepageidaujamų reakcijų dažnis dažniausiai buvo didesnis. Dažnis kilpinis diuretikas vartojantiems pacientams buvo 3,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir 8,8 %, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, palyginti su 4,7 % kontrolinėje grupėje. Pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} buvo nuo 30 iki < 60 ml/min, dažnis buvo 4,8 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir 8,1 %, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, palyginti su 2,6 % kontrolinėje grupėje. Dažnis 75 metų ir vyresniems pacientams buvo 4,9 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir 8,7 %, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, palyginti su 2,6 % kontrolinėje grupėje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo ir didesnės bendros analizės 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 pasireišimo 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 kandidamikozę 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).

Buvo pranešta, kad kandidamikozinis balanitas ar balanopostitas pasireiškė atitinkamai 4,2 % ir 3,7 % vyriškos lyties pacientų, gydytų 100 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą ir 300 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą, palyginti su 0,6 % vyriškos lyties pacientais, vartojusiais placebo. Daugiau kaip viena infekcinė liga buvo diagnozuota 0,9 % kanaglifloziną vartojusių vyriškos lyties pacientų. Iš viso 0,5 % vyriškos lyties pacientų nutraukė kanagliflozino vartojimą dėl kandidamikozinio balanito ar balanopostito. Retais atvejais buvo pranešta apie fimozę ir kartais buvo atliktas apipjaustymas (žr. 4.4 skyrių).

Šlapimo takų infekcijos

Apie šlapimo organų infekcines ligas dažniau buvo pranešta, vartojant 100 mg ir 300 mg kanaglifloziną 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. Tiriamieji reagavo į įprastą gydymą, tęsdami gydymą kanagliflozinu.

Kaulų lūžis

Kardiovaskulinio tyrimo, kuriame dalyvavo 4 327 pacientai, kuriems buvo didelė rizika susirgti širdies ir kraujagyslių liga, metu kaulų lūžio dažnis buvo 1,6, 1,6 ir 1,1 100 paciento metų, atitinkamai vartojusių kanagliflozino 100 mg, 300 mg ir placebo; lūžio disbalansas pradžioje atsiradavo per pirmąsias 26 gydymo savaites. Kitų II tipo cukrinio diabeto gydymo kanagliflozinu tyrimų metu, kuriuose buvo įtraukta maždaug 5 800 cukriniu diabetu sergantys pacientų, nebuvo pastebėta kokio nors kaulų lūžio rizikos skirtumo lyginant su kontrole. Po 104 gydymo savaičių kanagliflozinas nepalankiai neveikė kaulų mineralų tankio.

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Remiantis bendra aštuonių placebo kontroliuojamųjų ir aktyviai kontroliuojamųjų 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 dažnis buvo atitinkamai 4,9 %, 8,7 % ir 2,6 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą ir kontrolinėje grupėje. Buvo pranešta apie aGFG sumažėjimą -3,6 % ir -5,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino ir atitinkamai 300 mg kanagliflozino, palyginti su kontroline grupe (-3,0 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Metforminas

2 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.

Lentelė Nr. 2. Metformino nepageidaujamų reakcijų dažnis, remiantis klinikiniais tyrimais ir vaistui patekus į rinką

Organų sistemų klasės Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai reti	Laktoacidozė, vitamino B ₁₂ trūkumas ^a
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Skonio sutrikimas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Virškinimo trakto simptomai ^b
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai reti	Eritema, niežulys, dilgėlinė

<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Labai reti	Nenormalūs kepenų funkcijos rodikliai, hepatitas

- ^a Ilgalaikis gydymas metforminu sąlygoja vitamino B₁₂ absorbcijos sumažėjimą, dėl to retais atvejais gali pasireikšti žymus vitamino B₁₂ nepakankamumas (pvz., megaloblastinė anemija).
- ^b Virškinimo trakto simptomai, pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito netekimas dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje ir daugumoje atvejų praeina savaime.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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 tokiais aplinkybėmis pasireiškė laktatinė acidozė. Didelis metformino perdozavimas arba lydimi rizika gali lemti laktatinę acidozę. Laktatinė 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 laktatams 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, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD16.

Veikimo mechanizmas

Vokanamet sudėtyje yra du antihiperglikeminiai vaistiniai preparatai: kanagliflozinas, nešiklio SGLT2 inhibitorius, ir biguanidų klasės preparatas metformino hidrochloridas, kurie, papildydami skirtingą vienas kito veikimo mechanizmą, gerina glikemijos 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 antihiperglikeminiu poveikiu, mažinantis tiek bazinę glikemiją, tiek ir glikemiją 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 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 glikemijai, 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 %.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

Iš viso 10 285 pacientai, sergantys II tipo cukriniu diabetu, dalyvavo devyniuose 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, 4 % juodaodžių ir 8 % kitų grupių. 16 % pacientų buvo ispanai. Maždaug 58 % pacientų buvo vyrai. Pacientai buvo vidutiniškai 59,6 metų (kitimo sritis nuo 21 metų iki 96 metų), tarp jų 3 082 pacientai buvo 65 metų ar vyresni ir 510 pacientų buvo 75 metų ar vyresni. 58 % pacientų kūno masės indeksas (KMI) buvo $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

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 (lentelė Nr. 3). Apskritai kanagliflozinas sukėlė kliniškai ir statistiškai reikšmingą ($p < 0,001$) poveikį, palyginti su placebo, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę, įskaitant glikozilinto hemoglobino (HbA_{1c}), procentinę dalį pacientų, kurie pasiekė $\text{HbA}_{1c} < 7 \%$, 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.

Lentelė Nr. 3. Placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys^a

Gydymas dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu (26 savaitės)			
	Kanagliflozinas + metforminas		Placebas + metforminas (n=183)
	100 mg (n=368)	300 mg (n=367)	
HbA _{1c} (%)			
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 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA _{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	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 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/T ^c
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_{1c} (%)			
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 ^b (-0,90;-0,52)	-0,92 ^b (-1,11;-0,73)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	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 ^b (-2,1;-0,7)	-2,0 ^b (-2,7;-1,3)	N/T ^c
Papildomas gydymas kartu su insulinu ^d (18 savaičių)			
	Kanagliflozinas + insulinas		Placebas + insulinas (n=565)
	100 mg (n=566)	300 mg (n=587)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kūno masė			
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 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/T ^c

^a Numatytų gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu prieš skiriant skubų glikemijos gydymą.

^b p < 0,001, palyginti su placebo.

^c Netaikoma.

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

Be aukščiau nurodytų tyrimų, glikeminis veiksmingumas, stebėtas 18 savaičių trukmės gydymo dviem vaistiniaisiais preparatais kartu su sulfonilurėjos dariniu tyrimo dalyje ir 26 savaičių trukmės gydymo trimis vaistiniaisiais 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_{1c}, pacientų, pasiekusių HbA_{1c} < 7 %, procento pokytį nuo pradinio FPG ir kūno svorio sumažėjimą, kurie pateikti 4 lentelėje.

Lentelė Nr. 4. Veiksmingumo rezultatai, gauti placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu kanaglifloziną vartojant du kartus per parą^a

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

^a Numatytų gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu.

^b p < 0,001, palyginti su placebo.

^c Netaikoma.

^d 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 (lentelė Nr. 5). Skiriant gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu, 100 mg kanagliflozinas, vartojamas kartą per parą, panašiai sumažino HbA_{1c} nuo pradinio rodmens, o 300 mg daugiau sumažino (p < 0,05) HbA_{1c}, 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_{1c}, 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.

Lentelė Nr. 5. Aktyviai kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys^a

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 _{1c} (%)			
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 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 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 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/T ^c
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_{1c} (%)			
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 ^b (-0,50; -0,25)	N/T ^c	
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 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 ^d (-3,3; -2,2)	N/T ^c	

^a Numatytų gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjamą tyrimo metu prieš skiriant skubų glikemijos gydymą.

^b $p < 0,05$.

^c Netaikoma.

^d $p < 0,001$.

Ypatingos populiacijos

Dviejų specialių populiacijų (vyresnių pacientų 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.

Senyvi pacientai

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 placebo 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_{1c}, palyginti su placebo (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius

Keturių placebo 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 placebo, 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 placebo, 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 savaičių trukmės aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų, kuriais buvo palygintas gydymas kanagliflozinu 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 sulfonilurėjos dariniu, palyginti su sitagliptinu, vartojamu kartu su metforminu ir sulfonilurėjos 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, pogrūpio 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 šlaunikaulio gumburo ar kaklelio srityse nebuvo.

Kardiovaskulinis saugumas

Buvo atlikta prieš tyrimą numatyta tarpinė II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 9 632 pacientai, sergantys II tipo diabetu, įskaitant 4 327 pacientus (44,9 %), sergančius kardiovaskuline liga arba turinčius didelę kardiovaskulinės ligos riziką, kurie dalyvauja tebevykstančiame širdies ir kraujagyslių tyrime, išnagrinėtų didžiųjų kardiovaskulinių reiškinių metaanalizė. Bendrosios svarbiausiosios vertinamosios baigties (laikotarpio iki vertinamosios baigties, kuri gali būti kardiovaskulinės mirties reiškinys, nemirtinas insultas, nemirtinas miokardo infarktas ir nestabilioji krūtinės angina, dėl kurios prireikė gydymo ligoninėje) santykinė rizika vartojant kanaglifloziną (bendrai analizuojant abi dozes), palyginti su aktyviu palyginamuoju preparatu ir placebo, buvo 0,91 (95 % PI: 0,68; 1,22); todėl kardiovaskulinės rizikos padidėjimo vartojant kanaglifloziną, palyginti su palyginamaisiais preparatais, įrodymų negauta. Santykinė rizika vartojant 100 mg ir 300 mg dozes vieną kartą per parą buvo panaši.

Kraujospūdis

Keturių 26 savaičių trukmės placebo kontroliuojamųjų tyrimų (n = 2 313) analizėje gydymas 100 mg ir 300 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą lėmė sistolinio kraujospūdžio vidutinį sumažėjimą atitinkamai -3,9 mmHg ir -5,3 mmHg, palyginti su placebo (-0,1 mmHg), ir mažesnę poveikį diastoliniam kraujospūdžiui, kurio vidutinis pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą buvo atitinkamai -2,1 mmHg ir -2,5 mmHg, palyginti su placebo (-0,3 mmHg). Pastebimų širdies plakimo dažnio pokyčių nebuvo.

Pacientai, kurių pradinis HbA_{1c} yra nuo > 10 % iki ≤ 12 %

Tyrimo dalyje su pacientais, kurių pradinis HbA_{1c} buvo nuo > 10 % iki ≤ 12 % ir kuriems buvo skirta monoterapija kanagliflozinu, buvo nustatytas atitinkamai -2,13 % ir -2,56 % HbA_{1c} (nekoriguotas placebo) sumažėjimas nuo pradinio, vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą.

METFORMINAS

Prospektyvinis atsitiktinių imčių (UKPDS) tyrimas nustatė ilgalaikę intensyvios glikemijos kontrolės naudą II tipo cukrinio diabeto atveju. Turinčių atsvarį 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 įvykio / 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 dideja proporcingai vartojamai dozei (vartojant nuo 50 mg iki 300 mg dozes). Tiriamas galutinis pusinis periodas ($t_{1/2}$) (nurodytas vidurkis ± 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 119 litrų. 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 klinikinei būklei *in vivo* nepastebėta (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę [^{14}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

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija yra normali, kanagliflozino C_{max} ir AUC_{∞} 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 (> 65 metų) pacientams

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

Vaikų populiacija

Kanagliflozino farmakokinetikos tyrimų vaikams ir paaugliams neatlikta.

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 nevysiška. 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 µg /ml. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu C_{max} nebuvo didesnė negu 5 µg /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 ml/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 žiūrkių 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 padikaulių 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 1 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

0,6 karto didesnėms už klinikinę ekspoziciją skiriant atitinkamai 100 mg ir 300 mg dozes. Inkstų geldelės išsiplėtimas visiškai neatsistatė 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 gydymą 300 mg dozė, 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 gydymą 300 mg dozė, 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 gydymą 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

Iprastų 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 kokį 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

50 mg/1000 mg:

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukas su vaikų neatidaromu 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.

180 (3 x 60) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/918/004 (20 tablečių)

EU/1/14/918/005 (60 tablečių)

EU/1/14/918/006 (180 tablečių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2014 m. balandžio mėn. 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vokanamet 150 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vokanamet skirtas suaugusiems nuo 18 metų ir vyresniems, sergantiems II tipo cukriniu diabetu, kaip papildomas gydymas kartu su dieta ir fiziniais pratimais glikemijos kontrolei gerinti:

- pacientams, kuriems nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė, skiriant maksimalias toleruojamas vien tik metformino dozes;
- pacientams, kuriems skiriant maksimalias toleruojamas metformino dozes kartu su kitais gliukozės kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė (dėl turimos informacijos apie įvairius papildomus gydymo būdus žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius);
- pacientams, kurie jau yra gydomi kanagliflozinu ir metforminu kartu juos vartojant atskiromis tabletėmis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

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 nevirsijant 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 doze.

Kanagliflozino dozė turi būti titruojama (pridedama prie optimalios metformino dozės) prieš pacientui pradedant 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 diurezė (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), apsvarsčius, 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 (≥ 65 metų) pacientams

Kadangi metforminas 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 laktatinės acidozės pasireiškimui, ypač senyviems pacientams. Turėtų būti atsižvelgta į skysčių trūkumo organizme riziką, susijusią su kanagliflozino vartojimu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) yra nuo 60 ml/min./1,73 m² iki < 90 ml/min./1,73 m² arba kreatinino klirensas (Kl_{Kr}) yra nuo 60 ml/min. iki < 90 ml per min., dozės koreguoti nereikia.

Vokanamet neturi būti vartojamas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG yra mažiau nei 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} yra mažiau nei 60 ml/min.) dėl veikliosios medžiagos metformino (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Vokanamet vartoti nerekomenduojama 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 yra 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.
- Diabetinė ketoacidozė, diabetinė prekoma.
- Vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (pacientams, kurių aGFG yra mažiau nei 60 ml/min./1,73 m² arba Cl_{Kr} yra mažiau nei 60 ml/min.) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
- Ūminės būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją, pvz., dehidracija, 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

Bendra informacija

Vokanamet vartojimas pacientams, kurie serga I tipo cukriniu diabetu, netirtas ir todėl tokiems pacientams šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

Laktatinė acidozė

Laktatinė acidozė – reta, bet labai rimta (didelis mirtingumas, jeigu greitai nepradedama gydyti) metabolinė komplikacija, kuri gali kilti dėl metformino susikaupimo. Metforminu gydomiems pacientams pastebėti laktatinės acidozės atvejai visų pirma pasitaikė tiems cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo reikšmingas inkstų nepakankamumas. Laktatinės acidozės dažnį galima bei reikia sumažinti, įvertinant ir kitus lydinčius rizikos veiksnius, tokius kaip bloga diabeto kontrolė, ketozė, ilgalaikis badavimas, gausus alkoholio vartojimas, kepenų funkcijos nepakankamumas ir kitas būklės, susijusias su hipoksija.

Diagnozė

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

Dėl to gali pasireikšti rūgštinė dispnėja, pilvo skausmas, hipotermija ir koma. Diagnostiniai laboratoriniai duomenys: sumažėjęs kraujo pH, laktatų koncentracija kraujo plazmoje didesnė kaip 5 mmol/l ir padidėjęs anijonų trūkumas bei laktatų / piruvatų santykis. Jei įtariama metabolinė acidozė, gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti nutrauktas, o pacientas nedelsiant hospitalizuotas (žr. 4.9 skyrių).

Gdytojai turi perspėti pacientus apie laktatinės acidozės riziką ir simptomus.

Inkstų funkcija

Kadangi metforminas išsiskiria pro inkstus ir jo susikaupimas gali paskatinti laktatinės acidozės atsiradimą, prieš gydymą ir po gydymo reikėtų reguliariai tirti aGFG arba kreatinino koncentraciją serume:

- mažiausiai vieną kartą per metus pacientams, kurių inkstų funkcija normali;
- ne mažiau kaip du – keturis kartus per metus pacientams, kuriems aGFG (kreatinino klirenso) kiekis serume yra ties apatine normos riba, taip pat senyviems žmonėms.

Inkstų pažeidimas 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 nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU).

Jodo turintys kontrastiniai preparatai

Jodo turinčių kontrastinių preparatų suleidimas į veną rentgenologinių tyrimų metu gali sąlygoti inkstų nepakankamumą. Tai gali sukelti metformino susikaupimą, kuris gali padidinti laktatinės acidozės riziką. Prieš minėtą tyrimą arba jo metu Vokanamet vartojimą reikia nutraukti ir neatnaujinti tol, kol nepraėjo 48 val. ir kol tyrimu nenustatyta, kad inkstų funkcija yra normali (žr. 4.5 skyrių).

Chirurginė operacija

Kadangi Vokanamet sudėtyje yra metformino, likus 48 valandoms iki planinės operacijos, kuri bus atliekama bendrosios, spinalinės arba epidurinės anestezijos sąlygomis, gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtina nutraukti. Po operacijos gydymą Vokanamet paprastai galima atnaujinti ne anksčiau kaip po 48 val. ar atnaujinus maitinimąsi įprastu būdu ir tik tyrimu nustačius, kad inkstų funkcija yra normali.

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, antihipertenziniais vaistinėmis preparatais gydomiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi hipotenzija, diuretikus 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 apgalvotai 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

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos buvo pranešta apie retus diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejus, įskaitant gyvybei pavojingus atvejus, pasireiškusiųs *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.

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

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

Pacientų, kurie guldomi į ligoninę didelės apimties chirurginei procedūrai arba dėl ūminio sunkaus sveikatos sutrikimo, gydymą reikia pertraukti. Abiem atvejais gydymą kanagliflozinu galima atnaujinti iš karto, kai paciento būklė stabilizuojasi.

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

Pacientai, kuriems yra didesnė DKA atsiradimo rizika, yra mažą beta ląstelių funkcijos rezervą turintys pacientai (pvz.: II tipo diabetu sergantys pacientai, turintys mažą C peptido rodmenį, arba latentiniu autoimuniniu diabetu [LADS] sergantys suaugę 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 kanagliflozino turi nevartoti pacientai, sergantys I tipo cukriniu diabetu. Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad I tipo diabetu sergančius pacientus gydant *SGLT2* inhibitoriais, DKA pasireiškia dažnai.

Hematokrito padidėjimas

Hematokrito padidėjimas buvo stebėtas gydymo kanagliflozinu metu (žr. 4.8 skyrių), todėl jį reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems jau yra padidėjęs hematokritas.

Senyviems (≥ 65 metų) 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. Retais atvejais

buvo pranešta apie fimozę ir kartais buvo atliktas apipjaustymas. 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.

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.

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_{max}) 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 šiais UGT fermentais, Vokanamet dozę reikia apgalvoti

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_{max} 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.

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_{max} padidėjo 9 % bei 18 % padidėjo simvastatino rūgšties AUC, o simvastatino rūgšties C_{max} 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.

Vaisto poveikis laboratoriniams tyrimams

1,5- AG analizė

Kanagliflozino sukeltas padidėjęs gliukozės išsiskyrimas su šlapimu gali klaidingai sumažinti 1,5- anhidroglucitolio (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

Nerekomenduojami deriniai

Alkoholis

Ūminės intoksikacijos alkoholiu (ypač badavimo, blogos mitybos ar kepenų sutrikimo atveju) metu dėl Vokanamet veikliosios medžiagos metformino padidėja laktatinės acidozės rizika (žr. 4.4 skyrių). Reikia vengti vartoti alkoholio ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alkoholio.

Jodo turintys kontrastiniai preparatai

Jodo turinčių kontrastinių preparatų suleidimas į veną rentgenologinių tyrimų metu gali lemti inkstų nepakankamumą, sukeliantį metformino kaupimąsi organizme ir laktatinės acidozės riziką. Taigi, prieš minėtą tyrimą arba jo metu Vokanamet vartojimą reikia nutraukti ir neatnaujinti tol, kol nepraėjo 48 val. ir kol tyrimu nenustatyta, kad inkstų funkcija yra normali (žr. 4.4 skyrių).

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 kraujyje (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 vartoti reikia atsargiai

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 antihiperглиkeminio vaistinio preparato dozę.

Dėl inkstų funkcijos mažinimo potencialo diuretikai (ypač kilpiniai diuretikai) gali padidinti su metforminu susijusios laktatinės 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).

Riboti duomenys rodo, kad metformino vartojimas nėštumo metu nėra susijęs su sklaidos trūkumų 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 10 285 pacientams, kuriems diagnozuotas II tipo cukrinis diabetas, įskaitant 5 151 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. lentelę Nr. 1) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamąs reakcijas lentelėje Nr. 1 yra pagrįsti pirmiau aprašytų keturių 26 savaičių trukmės placebo kontroliuojamųjų tyrimų (n = 2 313) 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 (OSK). 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).

Lentelė Nr. 1. Nepageidaujamų reakcijų (MedDRA) santrauka lentelėje, paremta placebo kontroliuojamaisiais tyrimais^a ir vaistui patekus į rinką

Organų sistemų klasės Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Hipoglikemija, vartojant kartu su insulinu ar sulfonilurėjos dariniu
Nedažni	Dehidracija*
Reti	Diabetinė ketoacidozė**
Nervų sistemos sutrikimai	
Nedažni	Nuo padėties priklausomas galvos svaigimas*,

	apalpimas*
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Nedažni	Hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija*
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažni	Vidurių užkietėjimas, troškulys ^b , pykinimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Nedažni	Išbėrimas ^c , dilgėlinė
Nežinomas	Angioneurozinė edema ^d
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažni	Kaulų lūžis ^e
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Dažni	Poliurija ar polakiurija ^f , šlapimo takų infekcija (vaistui patekus į rinką pranešta apie pielonefritą ir urosepsį)
Nedažni	Inkstų nepakankamumas (daugiausia skysčių netekimo sąlygomis)
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Labai dažni	Vulvos ir makšties kandidamikozė ^{**g}
Dažni	Balanitas ar balanopostitas ^{**h}
<i>Tyrimai</i>	
Dažni	Dislipidemija ⁱ , padidėjęs hematokritas ^{**j}
Nedažni	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ^{**k} , padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje ^{**l} , padidėjęs kalio kiekis kraujyje ^{**m} , padidėjęs fosfato kiekis kraujyje ⁿ

* Susijęs su skysčių trūkumu organizme (žr. 4.4 skyrių).

** Žr. 4.4 skyrių.

^a 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 rizika) saugumo duomenys dažniausiai atitiko šioje lentelėje nurodytas nepageidaujamas reakcijas.

^b Troškulys apima troškulio, burnos džiūvimo ir polidipsijos sąvokas.

^c Išbėrimas apima eritematozinio išbėrimo, generalizuoto išbėrimo, dėminio išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, papulinio išbėrimo, niežtinčiojo išbėrimo, pūslinio išbėrimo ir vezikulinio išbėrimo sąvokas.

^d Remiantis duomenimis kanagliflozinui patekus į rinką.

^e Kaulų lūžis nustatytas 0,7 % ir 0,6 % vartojusių atitinkamai 100 mg ir 300 mg kanagliflozino, palyginus su 0,3 % vartojusių placebo. Daugiau informacijos pateikiama žemiau skyriuje apie kaulų lūžį.

^f Poliurija ar polakiurija apima poliurijos, polakiurijos, skubaus poreikio pasišlapinti, šlapinimosi naktimis ir padidėjusio šlapimo išsiskyrimo sąvokas.

^g 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.

^h Balanitas ar balanopostitas apima balanito, balanopostito, kandidamikozinio balanito ir grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos sąvokas.

ⁱ 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 %.

^j 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.

^k 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.

^l 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.

^m Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis kalio koncentracijos pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo atitinkamai 0,5 % ir 1,0 %, palyginti su 0,6 % vartojant placebo.

ⁿ 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

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.

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo, kuriame dažniausiai dalyvavo vyresni pacientai, kuriems cukrinio diabeto komplikacijos buvo dažnesnės, duomenimis, nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, dažnis buvo 2,8 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, 4,6 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, ir 1,9 %, vartojant placebo.

Siekiant įvertinti šių nepageidaujamų reakcijų rizikos veiksnius, buvo atlikta didesnė bendra pacientų, dalyvavusių aštuoniuose kontroliuojamuosiuose III fazės tyrimuose, kuriuose buvo tirtos abi kanagliflozino dozės, duomenų analizė (n = 9 439). Šios bendros analizės duomenimis, kilpinis diuretikas vartojantiems pacientams, pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², bei 75 metų ir vyresniems pacientams šių nepageidaujamų reakcijų dažnis dažniausiai buvo didesnis. Dažnis kilpinis diuretikas vartojantiems pacientams buvo 3,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir 8,8 %, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, palyginti su 4,7 % kontrolinėje grupėje. Pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} buvo nuo 30 iki < 60 ml/min, dažnis buvo 4,8 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir 8,1 %, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, palyginti su 2,6 % kontrolinėje grupėje. Dažnis 75 metų ir vyresniems pacientams buvo 4,9 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir 8,7 %, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, palyginti su 2,6 % kontrolinėje grupėje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo ir didesnės bendros analizės 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 kandidamikozę 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).

Buvo pranešta, kad kandidamikozinis balanitas ar balanopostitas pasireiškė atitinkamai 4,2 % ir 3,7 % vyriškos lyties pacientų, gydytų 100 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą ir 300 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą, palyginti su 0,6 % vyriškos lyties pacientais, vartojusiais placebo. Daugiau kaip viena infekcinė liga buvo diagnozuota 0,9 % kanaglifloziną vartojusių vyriškos lyties pacientų. Iš viso 0,5 % vyriškos lyties pacientų nutraukė kanagliflozino vartojimą dėl kandidamikozinio balanito ar balanopostito. Retais atvejais buvo pranešta apie fimozę ir kartais buvo atliktas apipjaustymas (žr. 4.4 skyrių).

Šlapimo takų infekcijos

Apie šlapimo organų infekcines ligas dažniau buvo pranešta, vartojant 100 mg ir 300 mg kanaglifloziną 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. Tiriamieji reagavo į įprastą gydymą, tęsdami gydymą kanagliflozinu.

Kaulų lūžis

Kardiovaskulinio tyrimo, kuriame dalyvavo 4 327 pacientai, kuriems buvo didelė rizika susirgti širdies ir kraujagyslių liga, metu kaulų lūžio dažnis buvo 1,6, 1,6 ir 1,1 100 paciento metų, atitinkamai vartojusių kanagliflozino 100 mg, 300 mg ir placebo; lūžio disbalansas pradžioje atsiradavo per pirmąsias 26 gydymo savaites. Kitų II tipo cukrinio diabeto gydymo kanagliflozinu tyrimų metu, kuriuose buvo įtraukta maždaug 5 800 cukriniu diabetu sergantys pacientų, nebuvo pastebėta kokio nors kaulų lūžio rizikos skirtumo lyginant su kontrole. Po 104 gydymo savaičių kanagliflozinas nepalankiai neveikė kaulų mineralų tankio.

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Remiantis bendra aštuonių placebo kontroliuojamųjų ir aktyviai kontroliuojamųjų 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 dažnis buvo atitinkamai 4,9 %, 8,7 % ir 2,6 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą ir kontrolinėje grupėje. Buvo pranešta apie aGFG sumažėjimą -3,6 % ir -5,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino ir atitinkamai 300 mg kanagliflozino, palyginti su kontroline grupe (-3,0 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Metforminas

2 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.

Lentelė Nr. 2. Metformino nepageidaujamų reakcijų dažnis, remiantis klinikiniais tyrimais ir vaistui patekus į rinką

Organų sistemų klasės Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Labai reti	Laktoacidozė, vitamino B ₁₂ trūkumas ^a
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	Skonio sutrikimas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni	Virškinimo trakto simptomai ^b
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Labai reti	Eritema, niežulys, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Labai reti	Nenormalūs kepenų funkcijos rodikliai, hepatitas

-
- ^a Ilgalaikis gydymas metforminu sąlygoja vitamino B₁₂ absorbcijos sumažėjimą, dėl to retais atvejais gali pasireikšti žymus vitamino B₁₂ nepakankamumas (pvz., megaloblastinė anemija).
- ^b Virškinimo trakto simptomai, pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito netekimas dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje ir daugumoje atvejų praeina savaime.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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 savaitių paprastai toleravo gerai.

Metforminas

Pavartota ne didesnė kaip 85 g metformino hidrochlorido dozė hipoglikemijos nesukėlė, tačiau tokiomis aplinkybėmis pasireiškė laktatinė acidozė. Didelis metformino perdozavimas arba lydimi rizika gali lemti laktatinę acidozę. Laktatinė 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 laktatams 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, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD16.

Veikimo mechanizmas

Vokanamet sudėtyje yra du antihiperglikeminiai vaistiniai preparatai: kanagliflozinas, nešiklio *SGLT2* inhibitorius, ir biguanidų klasės preparatas metformino hidrochloridas, kurie, papildydami skirtingą vienas kito veikimo mechanizmą, gerina glikemijos 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 kolorijų 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 glikemiją, tiek ir glikemiją 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 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 glikemijai, metforminas pasižymi palankiu poveikiu lipidų metabolismui. 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 %.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

Iš viso 10 285 pacientai, sergantys II tipo cukriniu diabetu, dalyvavo devyniuose dvigubai koduotuose kontroliuojamuosiuose klinikinio veiksmingumo ir saugumo tyrimuose, kurie buvo atlikti, siekiant įvertinti kanagliflozino poveikį glikemijos kontrolei, įskaitant 5 151 pacientus, gydytus kanagliflozinu kartu su metforminu. Pacientų, kurie vartojo kanaglifloziną, pasiskirstymas pagal rasę buvo: 72 % baltųjų rasės, 16 % azijiečių, 4 % juodaodžių ir 8 % kitų grupių. 16 % pacientų buvo ispanai. Maždaug 58 % pacientų buvo vyrai. Pacientai buvo vidutiniškai 59,6 metų (kitimo sritis nuo 21 metų iki 96 metų), tarp jų 3 082 pacientai buvo 65 metų ar vyresni ir 510 pacientų buvo 75 metų ar vyresni. 58 % pacientų kūno masės indeksas (KMI) buvo $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

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 (lentelė Nr. 3). Apskritai kanagliflozinas sukėlė kliniškai ir statistiškai reikšmingą ($p < 0,001$) poveikį, palyginti su placebo, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę, įskaitant glikozilinto hemoglobino (HbA_{1c}), procentinę dalį pacientų, kurie pasiekė $\text{HbA}_{1c} < 7\%$, 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.

Lentelė Nr. 3. Placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys^a

Gydymas dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu (26 savaitės)			
	Kanagliflozinas + metforminas		Placebas + metforminas (n=183)
	100 mg (n=368)	300 mg (n=367)	
HbA _{1c} (%)			
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 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA _{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	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 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/T ^c

Gydymas trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (26 savaites)			
	Kanagliflozinas + metforminas ir sulfonilurėjos darinys		Placebas + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n=156)
	100 mg (n=157)	300 mg (n=156)	
HbA _{1c} (%)			
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 ^b (-0,90;-0,52)	-0,92 ^b (-1,11;-0,73)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA _{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	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 ^b (-2,1;-0,7)	-2,0 ^b (-2,7;-1,3)	N/T ^c
Papildomas gydymas kartu su insulinu ^d (18 savaičių)			
	Kanagliflozinas + insulinas		Placebas + insulinas (n=565)
	100 mg (n=566)	300 mg (n=587)	
HbA _{1c} (%)			
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 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA _{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kūno masė			
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 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/T ^c

^a Numatytų gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu prieš skiriant skubų glikemijos gydymą.

^b p < 0,001, palyginti su placebo.

^c Netaikoma.

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

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 statistškai reikšmingi glikemijos kontrolės rezultatai, lyginant su placebo, įskaitant HbA_{1c}, pacientų, pasiekusių HbA_{1c} < 7 %, procento pokytį nuo pradinio FPG ir kūno svorio sumažėjimą, kurie pateikti 4 lentelėje.

Lentelė Nr. 4. Veiksmingumo rezultatai, gauti placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu kanaglifloziną vartojant du kartus per parą^a

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

^a Numatytų gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu.

^b p < 0,001, palyginti su placebo.

^c Netaikoma.

^d 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 sulfonilurėsos dariniu (lentelė Nr. 5). Skiriant gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu, 100 mg kanagliflozinas, vartojamas kartą per parą, panašiai sumažino HbA_{1c} nuo pradinio rodmens, o 300 mg daugiau sumažino (p < 0,05) HbA_{1c}, 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 sulfonilurėsos dariniu, duomenimis, įrodyta, kad kanagliflozinas yra ne blogesnis vaistinis preparatas (p < 0,05) ir geriau (p < 0,05) sumažina HbA_{1c}, 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.

Lentelė Nr. 5. Aktyviai kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys^a

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 _{1c} (%)			
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 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 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 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/T ^c
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_{1c} (%)			
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 ^b (-0,50; -0,25)	N/T ^c	
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 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 ^d (-3,3; -2,2)	N/T ^c	

^a Numatytų gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu prieš skiriant skubų glikemijos gydymą.

^b p < 0,05.

^c Netaikoma.

^d p < 0,001.

Ypatingos populiacijos

Dviejų specialių populiacijų (vyresnių pacientų 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.

Senyvi pacientai

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_{1c}, palyginti su placebu (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

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 vaistinėmis 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 placebo, 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 savaičių trukmės aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų, kuriais buvo palygintas gydymas kanagliflozinu 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 sulfonilurėjos dariniu, palyginti su sitagliptinu, vartojamu kartu su metforminu ir sulfonilurėjos 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, pogrūpio 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 šlaunikaulio gumburo ar kaklelio srityse nebuvo.

Kardiovaskulinis saugumas

Buvo atlikta prieš tyrimą numatyta tarpinė II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 9 632 pacientai, sergantys II tipo diabetu, įskaitant 4 327 pacientus (44,9 %), sergančius kardiovaskuline liga arba turinčius didelę kardiovaskulinės ligos riziką, kurie dalyvauja tebevykstančiame širdies ir kraujagyslių tyrime, išnagrinėtų didžiųjų kardiovaskulinių reiškinių metaanalizė. Bendrosios svarbiausiosios vertinamosios baigties (laikotarpio iki vertinamosios baigties, kuri gali būti kardiovaskulinės mirties reiškinys, nemirtinas insultas, nemirtinas miokardo infarktas ir nestabilioji krūtinės angina, dėl kurios prireikė gydymo ligoninėje) santykinė rizika vartojant kanaglifloziną (bendrai analizuojant abi dozes), palyginti su aktyviu palyginamuoju preparatu ir placebo, buvo 0,91 (95 % PI: 0,68; 1,22); todėl kardiovaskulinės rizikos padidėjimo vartojant kanaglifloziną, palyginti su palyginamaisiais preparatais, įrodymų negauta. Santykinė rizika vartojant 100 mg ir 300 mg dozes vieną kartą per parą buvo panaši.

Kraujospūdis

Keturių 26 savaičių trukmės placebo kontroliuojamųjų tyrimų (n = 2 313) analizėje gydymas 100 mg ir 300 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą lėmė sistolinio kraujospūdžio vidutinį sumažėjimą atitinkamai -3,9 mmHg ir -5,3 mmHg, palyginti su placebo (-0,1 mmHg), ir mažesnę poveikį diastoliniam kraujospūdžiui, kurio vidutinis pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą buvo atitinkamai -2,1 mmHg ir -2,5 mmHg, palyginti su placebo (-0,3 mmHg). Pastebimų širdies plakimo dažnio pokyčių nebuvo.

Pacientai, kurių pradinis HbA_{1c} yra nuo $> 10\%$ iki $\leq 12\%$

Tyrimo dalyje su pacientais, kurių pradinis HbA_{1c} buvo nuo $> 10\%$ iki $\leq 12\%$ ir kuriems buvo skirta monoterapija kanagliflozinu, buvo nustatytas atitinkamai $-2,13\%$ ir $-2,56\%$ HbA_{1c} (nekoreguotas placebo) sumažėjimas nuo pradinio, vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą.

METFORMINAS

Prospektyvinis atsitiktinių imčių (UKPDS) tyrimas nustatė ilgalaikę intensyvios glikemijos kontrolės naudą II tipo cukrinio diabeto atveju. Turinčių atsvarį 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 įvykių / 1 000 pacientų per metus), lyginant su gydymu tik dieta (43,3 įvykių / 1 000 pacientų per metus), $p = 0,0023$, ir lyginant su kombinuotu gydymu sulfanilurėjos preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis (40,1 įvykių / 1 000 pacientų per metus), $p = 0,0034$.
- reikšmingą absoliučios su diabetu susijusios mirtingumo rizikos sumažėjimą: metforminas - 7,5 įvykių / 1 000 pacientų per metus, tik dieta - 12,7 įvykių / 1 000 pacientų per metus, $p = 0,017$.
- reikšmingą absoliučios bendrojo mirtingumo rizikos sumažėjimą: metformino grupėje 13,5 įvykių / 1 000 pacientų per metus, lyginant su dietos - 20,6 įvykių / 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. Pavalius 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 119 litrų. 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 klinikinei būklei *in vivo* nepastebėta (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę [^{14}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

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija yra normali, kanagliflozino C_{max} ir AUC_{∞} 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 (> 65 metų) pacientams

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

Vaikų populiacija

Kanagliflozino farmakokinetikos tyrimų vaikams ir paaugliams neatlikta.

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 nevysiška. 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 µg /ml. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu C_{max} nebuvo didesnė negu 5 µg /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 ml/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 žiūrkių 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 padikaulių 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 1 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

0,6 karto didesnėms už klinikinę ekspoziciją skiriant atitinkamai 100 mg ir 300 mg dozes. Inkstų geldelės išsiplėtimas visiškai neatsistatė 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 gydymą 300 mg dozė, 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 gydymą 300 mg dozė, 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 gydymą 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

Iprastų 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 kokį 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

150 mg/850 mg:

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukas su vaikų neatidaromu 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.

180 (3 x 60) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/918/007 (20 tablečių)

EU/1/14/918/008 (60 tablečių)

EU/1/14/918/009 (180 tablečių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2014 m. balandžio mėn. 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamais nepageidaujamais reakcijomis. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamą reakciją, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vokanamet 150 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vokanamet skirtas suaugusiems nuo 18 metų ir vyresniems, sergantiems II tipo cukriniu diabetu, kaip papildomas gydymas kartu su dieta ir fiziniais pratimais glikemijos kontrolei gerinti:

- pacientams, kuriems nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė, skiriant maksimalias toleruojamas vien tik metformino dozes;
- pacientams, kuriems skiriant maksimalias toleruojamas metformino dozes kartu su kitais gliukozės kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, nepasiekama pakankama glikemijos kontrolė (dėl turimos informacijos apie įvairius papildomus gydymo būdus žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius);
- pacientams, kurie jau yra gydomi kanagliflozinu ir metforminu kartu juos vartojant atskiromis tabletėmis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

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 doze.

Kanagliflozino dozė turi būti titruojama (pridedama prie optimalios metformino dozės) prieš pacientui pradedant 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 sukeliama diurezė (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), apsvarsčius, 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 (≥ 65 metų) pacientams

Kadangi metforminas 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 laktatinės acidozės pasireiškimui, ypač senyviems pacientams. Turėtų būti atsižvelgta į skysčių trūkumo organizme riziką, susijusią su kanagliflozino vartojimu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) yra nuo 60 ml/min./1,73 m² iki < 90 ml/min./1,73 m² arba kreatinino klirensas (Kl_{Kr}) yra nuo 60 ml/min. iki < 90 ml per min., dozės koreguoti nereikia.

Vokanamet neturi būti vartojamas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG yra mažiau nei 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} yra mažiau nei 60 ml/min.) dėl veikliosios medžiagos metformino (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Vokanamet vartoti nerekomenduojama 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 yra 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.
- Diabetinė ketoacidozė, diabetinė prekoma.
- Vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (pacientams, kurių aGFG yra mažiau nei 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} yra mažiau nei 60 ml/min.) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
- Ūminės būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją, pvz., dehidracija, 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

Bendra informacija

Vokanamet vartojimas pacientams, kurie serga I tipo cukriniu diabetu, netirtas ir todėl tokiems pacientams šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

Laktatinė acidozė

Laktatinė acidozė – reta, bet labai rimta (didelis mirtingumas, jeigu greitai nepradedama gydyti) metabolinė komplikacija, kuri gali kilti dėl metformino susikaupimo. Metforminu gydomiems pacientams pastebėti laktatinės acidozės atvejai visų pirma pasitaikė tiems cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo reikšmingas inkstų nepakankamumas. Laktatinės acidozės dažnį galima bei reikia sumažinti, įvertinant ir kitus lydinčius rizikos veiksnius, tokius kaip bloga diabeto kontrolė, ketozė, ilgalaikis badavimas, gausus alkoholio vartojimas, kepenų funkcijos nepakankamumas ir kitas būklės, susijusias su hipoksija.

Diagnozė

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

Dėl to gali pasireikšti rūgštinė dispnėja, pilvo skausmas, hipotermija ir koma. Diagnostiniai laboratoriniai duomenys: sumažėjęs kraujo pH, laktatų koncentracija kraujo plazmoje didesnė kaip 5 mmol/l ir padidėjęs anijonų trūkumas bei laktatų / piruvatų santykis. Jei įtariama metabolinė acidozė, gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti nutrauktas, o pacientas nedelsiant hospitalizuotas (žr. 4.9 skyrių).

Gdytojai turi perspėti pacientus apie laktatinės acidozės riziką ir simptomus.

Inkstų funkcija

Kadangi metforminas išsiskiria pro inkstus ir jo susikaupimas gali paskatinti laktatinės acidozės atsiradimą, prieš gydymą ir po gydymo reikėtų reguliariai tirti aGFG arba kreatinino koncentraciją serume:

- mažiausiai vieną kartą per metus pacientams, kurių inkstų funkcija normali;
- ne mažiau kaip du – keturis kartus per metus pacientams, kuriems aGFG (kreatinino klirensas) kiekis serume yra ties apatine normos riba, taip pat senyviems žmonėms.

Inkstų pažeidimas 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 nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU).

Jodo turintys kontrastiniai preparatai

Jodo turinčių kontrastinių preparatų suleidimas į veną rentgenologinių tyrimų metu gali sąlygoti inkstų nepakankamumą. Tai gali sukelti metformino susikaupimą, kuris gali padidinti laktatinės acidozės riziką. Prieš minėtą tyrimą arba jo metu Vokanamet vartojimą reikia nutraukti ir neatnaujinti tol, kol nepraėjo 48 val. ir kol tyrimu nenustatyta, kad inkstų funkcija yra normali (žr. 4.5 skyrių).

Chirurginė operacija

Kadangi Vokanamet sudėtyje yra metformino, likus 48 valandoms iki planinės operacijos, kuri bus atliekama bendrosios, spinalinės arba epidurinės anestezijos sąlygomis, gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtina nutraukti. Po operacijos gydymą Vokanamet paprastai galima atnaujinti ne anksčiau kaip po 48 val. ar atnaujinus maitinimąsi įprastu būdu ir tik tyrimu nustačius, kad inkstų funkcija yra normali.

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, antihipertenziniais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi hipotenzija, diuretikus 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 apgalvotai 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

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos buvo pranešta apie retus diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejus, įskaitant gyvybei pavojingus atvejus, pasireiškusiųs *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.

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

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

Pacientų, kurie guldomi į ligoninę didelės apimties chirurginei procedūrai arba dėl ūminio sunkaus sveikatos sutrikimo, gydymą reikia pertraukti. Abiem atvejais gydymą kanagliflozinu galima atnaujinti iš karto, kai paciento būklė stabilizuojasi.

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

Pacientai, kuriems yra didesnė DKA atsiradimo rizika, yra mažą beta ląstelių funkcijos rezervą turintys pacientai (pvz.: II tipo diabetu sergantys pacientai, turintys mažą C peptido rodmenį, arba latentiniu autoimuniniu diabetu [LADS] sergantys suaugę 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 kanagliflozino turi nevartoti pacientai, sergantys I tipo cukriniu diabetu. Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad I tipo diabetu sergančius pacientus gydant *SGLT2* inhibitoriais, DKA pasireiškia dažnai.

Hematokrito padidėjimas

Hematokrito padidėjimas buvo stebėtas gydymo kanagliflozinu metu (žr. 4.8 skyrių), todėl jį reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems jau yra padidėjęs hematokritas.

Senyviems (≥ 65 metų) 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. Retais atvejais

buvo pranešta apie fimozę ir kartais buvo atliktas apipjaustymas. 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.

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.

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_{max}) 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 šiais UGT fermentais, Vokanamet dozę reikia apgalvoti

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_{max} 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.

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_{max} padidėjo 9 % bei 18 % padidėjo simvastatino rūgšties AUC, o simvastatino rūgšties C_{max} 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.

Vaisto poveikis laboratoriniams tyrimams

1,5- AG analizė

Kanagliflozino sukeltas padidėjęs gliukozės išsiskyrimas su šlapimu gali klaidingai sumažinti 1,5-anhidroglucitolio (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

Nerekomenduojami deriniai

Alkoholis

Ūminės intoksikacijos alkoholiu (ypač badavimo, blogos mitybos ar kepenų sutrikimo atveju) metu dėl Vokanamet veikliosios medžiagos metformino padidėja laktatinės acidozės rizika (žr. 4.4 skyrių). Reikia vengti vartoti alkoholio ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alkoholio.

Jodo turintys kontrastiniai preparatai

Jodo turinčių kontrastinių preparatų suleidimas į veną rentgenologinių tyrimų metu gali lemti inkstų nepakankamumą, sukeliantį metformino kaupimąsi organizme ir laktatinės acidozės riziką. Taigi, prieš minėtą tyrimą arba jo metu Vokanamet vartojimą reikia nutraukti ir neatnaujinti tol, kol nepraėjo 48 val. ir kol tyrimu nenustatyta, kad inkstų funkcija yra normali (žr. 4.4 skyrių).

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 kraujyje (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 vartoti reikia atsargiai

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 antihiperглиkeminio vaistinio preparato dozę.

Dėl inkstų funkcijos mažinimo potencialo diuretikai (ypač kilpiniai diuretikai) gali padidinti su metforminu susijusios laktatinės 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).

Riboti duomenys rodo, kad metformino vartojimas nėštumo metu nėra susijęs su sklaidos trūkumų 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 10 285 pacientams, kuriems diagnozuotas II tipo cukrinis diabetas, įskaitant 5 151 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. lentelę Nr. 1) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamąs reakcijas lentelėje Nr. 1 yra pagrįsti pirmiau aprašytų keturių 26 savaičių trukmės placebo kontroliuojamųjų tyrimų (n = 2 313) 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 (OSK). 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).

Lentelė Nr. 1. Nepageidaujamų reakcijų (MedDRA) santrauka lentelėje, paremta placebo kontroliuojamaisiais tyrimais^a ir vaistui patekus į rinką

Organų sistemų klasės Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Hipoglikemija, vartojant kartu su insulinu ar sulfonilurėjos dariniu
Nedažni	Dehidracija*
Reti	Diabetinė ketoacidozė**
Nervų sistemos sutrikimai	
Nedažni	Nuo padėties priklausomas galvos svaigimas*,

	apalpimas*
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Nedažni	Hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija*
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažni	Vidurių užkietėjimas, troškulys ^b , pykinimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Nedažni	Išbėrimas ^c , dilgėlinė
Nežinomas	Angioneurozinė edema ^d
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažni	Kaulų lūžis ^e
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Dažni	Poliurija ar polakiurija ^f , šlapimo takų infekcija (vaistui patekus į rinką pranešta apie pielonefritą ir urosepsį)
Nedažni	Inkstų nepakankamumas (daugiausia skysčių netekimo sąlygomis)
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Labai dažni	Vulvos ir makšties kandidamikozė ^{**g}
Dažni	Balanitas ar balanopostitas ^{**h}
<i>Tyrimai</i>	
Dažni	Dislipidemija ⁱ , padidėjęs hematokritas ^{**j}
Nedažni	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ^{**k} , padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje ^{**l} , padidėjęs kalio kiekis kraujyje ^{**m} , padidėjęs fosfato kiekis kraujyje ⁿ

* Susijęs su skysčių trūkumu organizme (žr. 4.4 skyrių).

** Žr. 4.4 skyrių.

^a 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 rizika) saugumo duomenys dažniausiai atitiko šioje lentelėje nurodytas nepageidaujamas reakcijas.

^b Troškulys apima troškulio, burnos džiūvimo ir polidipsijos sąvokas.

^c Išbėrimas apima eritematozinio išbėrimo, generalizuoto išbėrimo, dėminio išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, papulinio išbėrimo, niežtinčiojo išbėrimo, pūslinio išbėrimo ir vezikulinio išbėrimo sąvokas.

^d Remiantis duomenimis kanagliflozinui patekus į rinką.

^e Kaulų lūžis nustatytas 0,7 % ir 0,6 % vartojusių atitinkamai 100 mg ir 300 mg kanagliflozino, palyginus su 0,3 % vartojusių placebo. Daugiau informacijos pateikiama žemiau skyriuje apie kaulų lūžį.

^f Poliurija ar polakiurija apima poliurijos, polakiurijos, skubaus poreikio pasišlapinti, šlapinimosi naktimis ir padidėjusio šlapimo išsiskyrimo sąvokas.

^g 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.

^h Balanitas ar balanopostitas apima balanito, balanopostito, kandidamikozinio balanito ir grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos sąvokas.

ⁱ 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 %.

^j 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.

^k 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.

^l 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.

^m Palyginti su pradinėmis koncentracijomis, vidutinis procentinis kalio koncentracijos pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino dozes buvo atitinkamai 0,5 % ir 1,0 %, palyginti su 0,6 % vartojant placebo.

ⁿ 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

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.

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo, kuriame dažniausiai dalyvavo vyresni pacientai, kuriems cukrinio diabeto komplikacijos buvo dažnesnės, duomenimis, nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, dažnis buvo 2,8 %, vartojant 100 mg kanagliflozino, 4,6 %, vartojant 300 mg kanagliflozino, ir 1,9 %, vartojant placebo.

Siekiant įvertinti šių nepageidaujamų reakcijų rizikos veiksnius, buvo atlikta didesnė bendra pacientų, dalyvavusių aštuoniuose kontroliuojamuosiuose III fazės tyrimuose, kuriuose buvo tirtos abi kanagliflozino dozės, duomenų analizė (n = 9 439). Šios bendros analizės duomenimis, kilpinis diuretikas vartojantiems pacientams, pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², bei 75 metų ir vyresniems pacientams šių nepageidaujamų reakcijų dažnis dažniausiai buvo didesnis. Dažnis kilpinis diuretikas vartojantiems pacientams buvo 3,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir 8,8 %, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, palyginti su 4,7 % kontrolinėje grupėje. Pacientams, kurių pradinis aGFG buvo nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m² arba Kl_{Kr} buvo nuo 30 iki < 60 ml/min, dažnis buvo 4,8 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir 8,1 %, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, palyginti su 2,6 % kontrolinėje grupėje. Dažnis 75 metų ir vyresniems pacientams buvo 4,9 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, ir 8,7 %, vartojant 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, palyginti su 2,6 % kontrolinėje grupėje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Tikslinio kardiovaskulinio tyrimo ir didesnės bendros analizės 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 kandidamikozę 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).

Buvo pranešta, kad kandidamikozinis balanitas ar balanopostitas pasireiškė atitinkamai 4,2 % ir 3,7 % vyriškos lyties pacientų, gydytų 100 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą ir 300 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą, palyginti su 0,6 % vyriškos lyties pacientais, vartojusiais placebo. Daugiau kaip viena infekcinė liga buvo diagnozuota 0,9 % kanaglifloziną vartojusių vyriškos lyties pacientų. Iš viso 0,5 % vyriškos lyties pacientų nutraukė kanagliflozino vartojimą dėl kandidamikozinio balanito ar balanopostito. Retais atvejais buvo pranešta apie fimozę ir kartais buvo atliktas apipjaustymas (žr. 4.4 skyrių).

Šlapimo takų infekcijos

Apie šlapimo organų infekcines ligas dažniau buvo pranešta, vartojant 100 mg ir 300 mg kanaglifloziną 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. Tiriamieji reagavo į įprastą gydymą, tęsdami gydymą kanagliflozinu.

Kaulų lūžis

Kardiovaskulinio tyrimo, kuriame dalyvavo 4 327 pacientai, kuriems buvo didelė rizika susirgti širdies ir kraujagyslių liga, metu kaulų lūžio dažnis buvo 1,6, 1,6 ir 1,1 100 paciento metų, atitinkamai vartojusių kanagliflozino 100 mg, 300 mg ir placebo; lūžio disbalansas pradžioje atsiradavo per pirmąsias 26 gydymo savaites. Kitų II tipo cukrinio diabeto gydymo kanagliflozinu tyrimų metu, kuriuose buvo įtraukta maždaug 5 800 cukriniu diabetu sergantys pacientų, nebuvo pastebėta kokio nors kaulų lūžio rizikos skirtumo lyginant su kontrole. Po 104 gydymo savaičių kanagliflozinas nepalankiai neveikė kaulų mineralų tankio.

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Remiantis bendra aštuonių placebo kontroliuojamųjų ir aktyviai kontroliuojamųjų 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 dažnis buvo atitinkamai 4,9 %, 8,7 % ir 2,6 %, vartojant 100 mg kanagliflozino vieną kartą per parą, 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą ir kontrolinėje grupėje. Buvo pranešta apie aGFG sumažėjimą -3,6 % ir -5,2 %, vartojant 100 mg kanagliflozino ir atitinkamai 300 mg kanagliflozino, palyginti su kontroline grupe (-3,0 %) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Metforminas

2 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.

Lentelė Nr. 2. Metformino nepageidaujamų reakcijų dažnis, remiantis klinikiniais tyrimais ir vaistui patekus į rinką

Organų sistemų klasės Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai reti	Laktoacidozė, vitamino B ₁₂ trūkumas ^a
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Skonio sutrikimas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Virškinimo trakto simptomai ^b
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai reti	Eritema, niežulys, dilgėlinė

<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Labai reti	Nenormalūs kepenų funkcijos rodikliai, hepatitas

- ^a Ilgalaikis gydymas metforminu sąlygoja vitamino B₁₂ absorbcijos sumažėjimą, dėl to retais atvejais gali pasireikšti žymus vitamino B₁₂ nepakankamumas (pvz., megaloblastinė anemija).
- ^b Virškinimo trakto simptomai, pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito netekimas dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje ir daugumoje atvejų praeina savaime.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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 tokiais aplinkybėmis pasireiškė laktatinė acidozė. Didelis metformino perdozavimas arba lydimi rizika gali lemti laktatinę acidozę. Laktatinė 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 laktatams 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, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD16.

Veikimo mechanizmas

Vokanamet sudėtyje yra du antihiperglikeminiai vaistiniai preparatai: kanagliflozinas, nešiklio SGLT2 inhibitorius, ir biguanidų klasės preparatas metformino hidrochloridas, kurie, papildydami skirtingą vienas kito veikimo mechanizmą, gerina glikemijos 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 antihiperglikeminiu poveikiu, mažinantis tiek bazinę glikemiją, tiek ir glikemiją 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 įsisavinimą ir suvartojimą audiniuose;
- lėtinti gliukozės absorbciją virškinimo trakte.

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

Žmonėms, nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas pasižymi palankiu poveikiu lipidų metabolismui. Tai buvo parodyta kontroliuojamuose, vartojant gydomasias 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 %.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

Iš viso 10 285 pacientai, sergantys II tipo cukriniu diabetu, dalyvavo devyniuose 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, 4 % juodaodžių ir 8 % kitų grupių. 16 % pacientų buvo ispanai. Maždaug 58 % pacientų buvo vyrai. Pacientai buvo vidutiniškai 59,6 metų (kitimo sritis nuo 21 metų iki 96 metų), tarp jų 3 082 pacientai buvo 65 metų ar vyresni ir 510 pacientų buvo 75 metų ar vyresni. 58 % pacientų kūno masės indeksas (KMI) buvo $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

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 (lentelė Nr. 3). Apskritai kanagliflozinas sukėlė kliniškai ir statistiškai reikšmingą ($p < 0,001$) poveikį, palyginti su placebo, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę, įskaitant glikozilinto hemoglobino (HbA_{1c}), procentinę dalį pacientų, kurie pasiekė $\text{HbA}_{1c} < 7 \%$, 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.

Lentelė Nr. 3. Placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys^a

Gydymas dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu (26 savaitės)			
	Kanagliflozinas + metforminas		Placebas + metforminas (n=183)
	100 mg (n=368)	300 mg (n=367)	
HbA _{1c} (%)			
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 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA _{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	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 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/T ^c

Gydymas trimis vaistiniais preparatais kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu (26 savaites)			
	Kanagliflozinas + metforminas ir sulfonilurėjos darinys		Placebas + metforminas ir sulfonilurėjos darinys (n=156)
	100 mg (n=157)	300 mg (n=156)	
HbA _{1c} (%)			
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 ^b (-0,90;-0,52)	-0,92 ^b (-1,11;-0,73)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA _{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	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 ^b (-2,1;-0,7)	-2,0 ^b (-2,7;-1,3)	N/T ^c
Papildomas gydymas kartu su insulinu ^d (18 savaičių)			
	Kanagliflozinas + insulinas		Placebas + insulinas (n=565)
	100 mg (n=566)	300 mg (n=587)	
HbA _{1c} (%)			
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 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA _{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kūno masė			
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 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/T ^c

^a Numatytų gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu prieš skiriant skubų glikemijos gydymą.

^b p < 0,001, palyginti su placebo.

^c Netaikoma.

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

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 statistškai reikšmingi glikemijos kontrolės rezultatai, lyginant su placebo, įskaitant HbA_{1c}, pacientų, pasiekusių HbA_{1c} < 7 %, procento pokytį nuo pradinio FPG ir kūno svorio sumažėjimą, kurie pateikti 4 lentelėje.

Lentelė Nr. 4. Veiksmingumo rezultatai, gauti placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu kanaglifloziną vartojant du kartus per parą^a

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

^a Numatytų gydyti pacientų populiacija naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu.

^b p < 0,001, palyginti su placebo.

^c Netaikoma.

^d 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 (lentelė Nr. 5). Skiriant gydymą dviem vaistiniais preparatais kartu su metforminu, 100 mg kanagliflozinas, vartojamas kartą per parą, panašiai sumažino HbA_{1c} nuo pradinio rodmens, o 300 mg daugiau sumažino (p < 0,05) HbA_{1c}, 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_{1c}, 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.

Lentelė Nr. 5. Aktyviai kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų veiksmingumo duomenys^a

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 _{1c} (%)			
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 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/T ^c
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 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 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/T ^c
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_{1c} (%)			
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 ^b (-0,50; -0,25)	N/T ^c	
Pacientai (%), kurie pasiekė HbA_{1c} < 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 ^d (-3,3; -2,2)	N/T ^c	

^a Numatytą gydyti pacientų populiaciją naudojant paskutinį stebėjimą tyrimo metu prieš skiriant skubų glikemijos gydymą.

^b $p < 0,05$.

^c Netaikoma.

^d $p < 0,001$.

Ypatingos populiacijos

Dviejų specialių populiacijų (vyresnių pacientų 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.

Senyvi pacientai

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_{1c}, palyginti su placebu (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

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.

Glikozės 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 placebo, 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 savaičių trukmės aktyviai kontroliuojamųjų tyrimų, kuriais buvo palygintas gydymas kanagliflozinu 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, pogrūpio 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 šlaunikaulio gumburo ar kaklelio srityse nebuvo.

Kardiovaskulinis saugumas

Buvo atlikta prieš tyrimą numatyta tarpinė II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 9 632 pacientai, sergantys II tipo diabetu, įskaitant 4 327 pacientus (44,9 %), sergančius kardiovaskuline liga arba turinčius didelę kardiovaskulinės ligos riziką, kurie dalyvauja tebevykstančiame širdies ir kraujagyslių tyrime, išnagrinėtų didžiųjų kardiovaskulinių reiškinių metaanalizė. Bendrosios svarbiausios vertinamosios baigties (laikotarpio iki vertinamosios baigties, kuri gali būti kardiovaskulinės mirties reiškinys, nemirtinas insultas, nemirtinas miokardo infarktas ir nestabilioji krūtinės angina, dėl kurios prireikė gydymo ligoninėje) santykinė rizika vartojant kanaglifloziną (bendrai analizuojant abi dozes), palyginti su aktyviu palyginamuoju preparatu ir placebo, buvo 0,91 (95 % PI: 0,68; 1,22); todėl kardiovaskulinės rizikos padidėjimo vartojant kanaglifloziną, palyginti su palyginamaisiais preparatais, įrodymų negauta. Santykinė rizika vartojant 100 mg ir 300 mg dozes vieną kartą per parą buvo panaši.

Kraujospūdis

Keturių 26 savaičių trukmės placebo kontroliuojamųjų tyrimų (n = 2 313) analizėje gydymas 100 mg ir 300 mg kanagliflozinu vieną kartą per parą lėmė sistolinio kraujospūdžio vidutinį sumažėjimą atitinkamai -3,9 mmHg ir -5,3 mmHg, palyginti su placebo (-0,1 mmHg), ir mažesnę poveikį diastoliniam kraujospūdžiui, kurio vidutinis pokytis vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą buvo atitinkamai -2,1 mmHg ir -2,5 mmHg, palyginti su placebo (-0,3 mmHg). Pastebimų širdies plakimo dažnio pokyčių nebuvo.

Pacientai, kurių pradinis HbA_{1c} yra nuo $> 10\%$ iki $\leq 12\%$

Tyrimo dalyje su pacientais, kurių pradinis HbA_{1c} buvo nuo $> 10\%$ iki $\leq 12\%$ ir kuriems buvo skirta monoterapija kanagliflozinu, buvo nustatytas atitinkamai $-2,13\%$ ir $-2,56\%$ HbA_{1c} (nekoreguotas placebo) sumažėjimas nuo pradinio, vartojant 100 mg ir 300 mg kanagliflozino vieną kartą per parą.

METFORMINAS

Prospektyvinis atsitiktinių imčių (UKPDS) tyrimas nustatė ilgalaikę intensyvios glikemijos kontrolės naudą II tipo cukrinio diabeto atveju. Turinčių atsvarį 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 įvykių / 1 000 pacientų per metus), lyginant su gydymu tik dieta (43,3 įvykių / 1 000 pacientų per metus), $p = 0,0023$, ir lyginant su kombinuotu gydymu sulfanilurėjos preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis (40,1 įvykių / 1 000 pacientų per metus), $p = 0,0034$.
- reikšmingą absoliučios su diabetu susijusios mirtingumo rizikos sumažėjimą: metforminas - 7,5 įvykių / 1 000 pacientų per metus, tik dieta - 12,7 įvykių / 1 000 pacientų per metus, $p = 0,017$.
- reikšmingą absoliučios bendrojo mirtingumo rizikos sumažėjimą: metformino grupėje 13,5 įvykių / 1 000 pacientų per metus, lyginant su dietos - 20,6 įvykių / 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 119 litrų. 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 klinikinei būklei *in vivo* nepastebėta (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę [^{14}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

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija yra normali, kanagliflozino C_{max} ir AUC_{∞} 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 (> 65 metų) pacientams

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

Vaikų populiacija

Kanagliflozino farmakokinetikos tyrimų vaikams ir paaugliams neatlikta.

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 nevysiška. 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 µg/ml. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu C_{max} nebuvo didesnė negu 5 µg/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 V_d yra 63 - 276 litrai.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Metformino inkstų klirensas yra > 400 ml/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 žiūrkių 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 padikaulių 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 1 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

0,6 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 gydymą 300 mg dozė, 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 gydymą 300 mg dozė, 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 gydymą 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

Iprastų 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 kokį 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

150 mg/1000 mg:

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

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukas su vaikų neatidaromu 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.

180 (3 x 60) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/918/010 (20 tablečių)

EU/1/14/918/011 (60 tablečių)

EU/1/14/918/012 (180 tablečių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2014 m. balandžio mėn. 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://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 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**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo 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, SKIRTI 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.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

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

20 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių. 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 ATLIKŲ 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 tablečių)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tablečių)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tablečių)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tablečių)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tablečių)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tablečių)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tablečių)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tablečių)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tablečių)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tablečių)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tablečių)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

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

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

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ (sudėtinė pakuotė)

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

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

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

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

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

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 II 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], sulfonilurės dariniai [pvz., glimepiridas ar glipizidas] arba pioglitazonas), kurie mažina cukraus koncentracijas kraujyje. Jūs jau galite iš ankščiau 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 tabletes, 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 negalima:

- jeigu yra alergija kanagliflozinui ir metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate kepenų ar inkstų liga;
- jei Jums yra sunki infekcija;
- jei Jūsų organizmas neteko daug vandens (dehidracija), t.y. dėl ilgai trunkančio arba sunkaus viduriavimo arba jeigu vėmėte kelis kartus iš eilės;
- jeigu Jums yra diabetinė prekoma;
- jeigu yra diabetinė ketoacidozė (diabeto komplikacija, kada labai padidėja cukraus kiekis kraujyje, greitas svorio netekimas, blogumas (pykinimas), vėmimas);
- 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.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti šį vaistą ir gydymo metu:

- ką galėtumėte daryti, kad išvengtų dehidratacijos;
- jeigu sergate I tipo cukriniu diabetu (organizme visai nesigamina insulino). 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 artimiausią ligoninę. Tai gali būti „diabetinės ketoacidozės“ požymiai – 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 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“.

Inkstų funkcija

Jūsų inkstai bus ištirti atliekant kraujo tyrimą prieš pradėdami vartoti šį vaistą ir kol vartosite šį vaistą.

Stebėkite, ar nėra šalutinių poveikių

Pieno rūgšties acidozė yra kritinė sveikatos būklė ir turi būti gydoma ligoninėje. Jeigu Jums pasireiškia kuris nors pieno rūgšties acidozės požymis, įskaitant blogumą (pykinimą) arba vėmimą, skrandžio skausmą, didelį silpnumą, raumenų mėšlungį, nepaaiškinamą svorio kritimą, greitą kvėpavimą arba šalčio ar nemalonų pojūtį, **nedelsiant nustokite vartoti Vokanamet ir iš karto kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių.** Žr. 4 skyrių.

Operacijos ir rentgeno spinduliai

Pasakykite gydytojui, kad vartojate Vokanamet, jeigu:

- Jums bus atliekama operacija naudojant bendrąją, spinalinę ar peridurinę nejautrą. Jums gali tekti nutraukti Vokanamet vartojimą porą dienų prieš ir po operacijos;
- bus atliekamas rentgenologinis tyrimas, kurio metu bus švirškčiama dažo. Jums teks nutraukti Vokanamet vartojimą prieš arba rentgenologinio tyrimo metu ir dar 2 dienas po tyrimo. Prieš atnaujinant Vokanamet vartojimą, Jūsų inkstų funkcija turėtų būti ištirta.

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.

Kiti vaistai ir 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.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų:

- insuliną ar koki 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;
- vaistų, vartojamų kraujospūdžiui mažinti (vaistų nuo hipertenzijos), įskaitant diuretikus (vaistus, vartojamus vandens pertekliui iš organizmo šalinti, dar vadinamus šlapimo išskyrimą skatinančiomis tabletėmis), nes šis vaistas taip pat gali mažinti Jūsų kraujospūdį, keisdamas vandens pertekliaus Jūsų organizme kiekį. Kad iš Jūsų organizmo išsiskiria pernelyg daug skysčių, gali rodyti 4 skyriuje „Dehidratacija“ išvardyti požymiai;
- jonažolių preparatų (augalinius vaistus depresijai gydyti);
- karbamazepiną, fenitoiną ar fenobarbitalį (vaistus, kurie vartojami traukuliams gydyti);
- efavirenzą arba ritonavirą (vaistą, kuris vartojamas ŽIV infekcijai gydyti);
- rifampiciną (antibiotiką, kuris vartojamas tuberkuliozei gydyti);
- cholestiraminą (vaistą, vartojamą cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti). Žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Vokanamet“;
- 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“;
- jodo turinčias kontrastines medžiagas (vaistus, kurie skiriami rentgenologinio tyrimo metu). Žr. skyrių „Operacijos ir rentgeno spinduliai“;
- 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.

Vokanamet vartojimas su alkoholiu

Vartojant šį vaistą, venkite vartoti daug alkoholio ar vaistų, kurių sudėtyje yra alkoholio, todėl, kad vartojant per daug alkoholio, Jums yra padidėjusi rizika padidinti pieno rūgšties kiekį kraujyje (pieno rūgšties acidozė). Rizika padidėja, jei badaujate, prastai maitinatės ar turite kepenų problemų. Žr. skyrių „Stebėkite, ar nėra šalutinių poveikių“ ir 4 skyrių.

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 sulfonilurėjos 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 jutimas. 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.

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 puse stiklinės vandens.
- 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 reguliuojančiosios cukrinio diabeto dietos, ir toliau jos laikykitės vartodami šį vaistą.

Ką daryti pavartojus per didelę Vokanamet dozę?

Jei pavartojote per daug Vokanamet, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Vokanamet

- Jeigu pamiršote išgerti dozę, padarykite tai, kai tik prisiminsite. Vis dėlto, jeigu jau arti 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:

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

- pernelyg didelė pieno rūgšties koncentracija kraujyje (pieno rūgšties acidozė). Tai dažniau nutinka žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Pieno rūgšties acidozę gali sukelti ir didelio alkoholio kiekio pavartojimas ar ilgas badavimas.

Galimi pieno rūgšties acidozės požymiai:

- blogumas (pykinimas) ar vėmimas;
- skrandžio skausmas;
- didelis silpnumas;
- raumenų mėšlungis;
- nepaaiškinamas svorio kritimas;
- greitas kvėpavimas;
- šalčio ar nemalonus pojūtis.

Nutraukite Vokanamet vartojimą ir kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškia kuris nors toliau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:

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

- 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;
- apalpimas (alpimas) arba galvos svaigimas arba nualpimas atsistoiant;
- labai stiprus burnos džiūvimas arba lipnumas burnoje, labai didelis troškulys;
- labai didelio silpnumo ar nuovargio jutimas;
- mažas išskiriamo šlapimo kiekis arba visiškas šlapimo neišsiskyrimas;
- dažnas širdies plakimas.

Nedelsiant susisiekite su gydytoju arba kreipkitės į artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė bet koks toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Diabetinė ketoacidozė (retas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

Tai yra diabetinės ketoacidozės požymiai (taip pat žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“):

- 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 iškvėpiamo 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.

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

Hipoglikemija (labai dažnas, gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- 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 jutimas, arba sumišimo būseną.

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

Kiti šalutiniai poveikiai, vartojant vien kanaglifloziną

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- mieliagrybių sukelta makšties infekcija.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

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

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- išbėrimas arba odos paraudimas – kuris gali būti niežtintysis, su iškiliais mazgeliais, šlapiauoti 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).

Nežinomas

- sunki alerginė reakcija (gali būti veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimas, kuris gali apsunkinti kvėpavimą ar rijimą).

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

- labai dažnas: blogumas (pykinimas), vėmimas, viduriavimas, skrandžio skausmas ir apetito netekimas;
- dažnas: metalo skonis burnoje (skonio sutrikimas);
- labai retas: sumažėjęs vitamino B12 kiekis (gali sukelti anemiją – sumažėjusį raudonųjų kraujo kūnelių skaičių), 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“ 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 50 mg kanagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido.
 - Kiekvienoje 50 mg/1000 mg tabletėje yra 50 mg kanagliflozino ir 1000 mg metformino hidrochlorido.
 - Kiekvienoje 150 mg/850 mg tabletėje yra 150 mg kanagliflozino ir 850 mg metformino hidrochlorido.
 - Kiekvienoje 150 mg/1000 mg tabletėje yra 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 neatidaromu uždoriu. Pakuotės dydis: kartono dėžutės, kuriose yra po 20, 60 ir 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

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Norge

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

Ελλάδα

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

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłzecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

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

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

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

Šis pakuotēs lapelis paskutinį kartą peržiūrētas {MMMM-mm}.

Kiti informācijas šaltināi

Išsami informācija apie šī vaistā pateikiama Eiropas vaistā agentūras tīklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.