

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vokanamet 50 mg/850 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Pacjenci z niewystarczającą kontrolą glikemii przyjmujący maksymalną tolerowaną dawkę metforminy

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących metforminę, zalecana początkowa dawka produktu Vokanamet powinna dostarczyć dawkę 50 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę plus dawkę metforminy aktualnie przyjmowaną lub najbliższą odpowiednią dawkę terapeutyczną.

U pacjentów tolerujących produkt Vokanamet zawierający 50 mg kanagliflozyny, którzy wymagają lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę produktu Vokanamet do zawierającego 150 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę (patrz poniżej oraz punkt 4.4).

Pacjenci zmieniający leczenie z oddzielnych tabletek z kanagliflozyną i metforminą

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

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

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

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

Gdy produkt Vokanamet jest stosowany w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. z sulfonilomocznikiem, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (*ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR*) od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² lub klirensiem kreatyniny (CrCl) od 60 ml/min do < 90 ml/min nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Nie należy stosować produktu leczniczego Vokanamet u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73m² lub CrCl < 60 ml/min) ze względu na substancję czynną metforminę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne

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

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności nerek (pacjenci z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Stany ostre, które mogą zaburzać czynność nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs (patrz punkt 4.4).
- Ostra lub przewlekła choroba, która może być przyczyną niedotlenienia tkanek, taka jak: niewydolność serca lub układu oddechowego, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.
- Zaburzenia czynności wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm (patrz punkty 4.2 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest bardzo rzadkim, ale poważnym powikłaniem metabolicznym występującym w wyniku kumulacji metforminy. Zgłaszane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą wystąpiły głównie u pacjentów z cukrzycą i ze znaczącą niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszać poprzez jednoczesną ocenę pozostałych czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza (kwasica ketonowa), długotrwałe głodzenie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby oraz inne stany związane z niedotlenieniem.

Rozpoznanie

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

Następnie mogą wystąpić: duszność związana z kwasicą, ból brzucha, hipotermia i śpiączka.

Wśród wskaźników laboratoryjnych wymienia się obniżony odczyn pH krwi, stężenie mleczanów w osoczu przekraczające 5 mmol/l oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku stężenia mleczanów do pirogronianów. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać podawanie produktu leczniczego, a pacjent powinien być natychmiast hospitalizowany (patrz punkt 4.9). Należy poinformować pacjentów o ryzyku oraz objawach kwasicy mleczanowej.

Czynność nerek

Metformina jest wydalana przez nerki, a kumulacja metforminy może indukować kwasicę mleczanową i dlatego należy regularnie monitorować $eGFR$ lub klirens kreatyniny przed

rozpoczęciem leczenia a następnie regularnie:

- co najmniej raz na rok u pacjentów z prawidłową czynnością nerek
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów z eGFR (klirensem kreatyniny) mieszczącym się w dolnej granicy normy oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku są częste i bezobjawowe.

Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. rozpoczynając leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi bądź rozpoczynając podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Podawanie środków kontrastujących zawierających jod

Donaczyniowe podawanie środków kontrastujących zawierających jod w badaniach radiologicznych, może prowadzić do niewydolności nerek. To może indukować kumulację metforminy, która może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej. Vokanamet należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie nim można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

Produkt leczniczy Vokanamet zawiera metforminę i dlatego jego stosowanie należy przerwać na 48 godzin przed planowaną operacją w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym, a leczenia nie należy wznowiać wcześniej niż po upływie 48 godzin od zabiegu lub wznowienia żywienia doustnego i stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa.

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

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi indukowane kanagliflozyną może stanowić ryzyko, pacjentów z chorobami układu sercowonaczyniowego, pacjentów stosujących leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie, pacjentów stosujących diuretyki lub pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

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

Należy doradzić pacjentom by zgłaszali objawy nadmiernej utraty płynów.

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

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2, w tym kanagliflozyny zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek kanagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

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

Należy natychmiast przerwać leczenie kanagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

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

Przed rozpoczęciem leczenia kanagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

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

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

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

Zwiększony poziom hematokrytu

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

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Grzybicze zakażenia narządów płciowych

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

Niewydolność serca

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

Badania laboratoryjne moczu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

KANAGLIFLOZYNA

Interakcje farmakodynamiczne

Diuretyki

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

Nie zaleca się stosowania kanagliflozyny u pacjentów stosujących diuretyki pętlowe.

Insulina i sekretagogi insuliny

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

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na kanagliflozynę

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

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

skuteczności.

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

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

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

Wpływ kanagliflozyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna

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

Dabigatran

Nie badano wpływu podawania kanagliflozyny (słabego inhibitora P-gp) na eteksylat dabigatranu (substratu P-gp). Gdy dabigatran podawany jest w skojarzeniu z kanagliflozyną, należy obserwować pacjentów (czy nie występują u nich krwawienia lub anemia), gdyż stężenie dabigatranu może zwiększać się w obecności kanagliflozyny.

Symwastatyna

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

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

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

Lek/wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

test 1,5-AG

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

METFORMINA

Skojarzenia leków niezalecane

Alkohol

Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej jest zwiększone w przypadku ostrego zatrucia alkoholem (szczególnie w przypadku głodzenia, niedożywienia lub niewydolności wątroby), ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy w produkcie Vokanamet (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożywania alkoholu i przyjmowania produktów leczniczych zawierających alkohol.

Środki kontrastowe zawierające jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, powodując kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Produkt Vokanamet należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa. (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze o właściwościach kationowych

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

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności dotyczących stosowania

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

Nie przeprowadzano badań na zwierzętach z laktacją z zastosowaniem skojarzenia substancji czynnych produktu Vokanamet. Nie wiadomo, czy kanagliflozyna/metabolity przenikają do mleka

ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie kanagliflozyny/metabolitów do mleka, a także działania farmakologiczne u karmionego potomstwa i młodych szczurów narażonych na działanie kanagliflozyny (patrz punkt 5.3). Metformina przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Nie należy stosować produktu Vokanamet podczas karmienia piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

KANAGLIFLOZYNA

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny oceniano u 10285 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym u 5151 pacjentów leczonych kanagliflozyną w skojarzeniu z metforminą. Ponadto przeprowadzono 18-tygodniowe podwójnie ślepe badanie fazy II z kontrolą placebo, z dawkowaniem dwa razy na dobę (kanagliflozyna w dawce 50 mg lub 150 mg, jako terapia dodana do metforminy w dawce 500 mg) u 279 pacjentów, z których 186 leczono kanagliflozyną jako terapię dodaną do metforminy.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1: Lista działań niepożądanych (MedDRA) z badań z kontrolą placebo^a i po w prowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem
Niezbyt często	odwodnienie*
Rzadko	cukrzycowa kwasica ketonowa**
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	zawroty głowy po zmianie pozycji ciała*, omdlenie*
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	zaparcie, pragnienie ^b , nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	wysypka ^c , pokrzywka
Nieznana	obrzek naczynioruchowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	złamania kości ^e
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	wielomocz lub częstomocz ^f , zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu)
Niezbyt często	niewydolność nerek (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo często	kandydoza sromu i pochwy ^g
Często	zapalenie żołądka i (lub) napletka prącia ^h
Badania diagnostyczne	
Często	dyslipidemia ⁱ , zwiększony hematokryt ^j
Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^k , zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^l , zwiększenie stężenia potasu we krwi ^m , zwiększenie stężenia fosforanów we krwi ⁿ

* Związane z nadmierną utratą płynów; patrz punkt 4.4.

** Patrz punkt 4.4.

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

^b Pragnienie obejmuje terminy: pragnienie, suchość w ustach i polidypsje.

^c Wysypka obejmuje terminy: wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa i wysypka pęcherzykowa.

^d Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu kanagliflozyny do obrotu.

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

^f Wielomocz i częstomocz obejmuje terminy: wielomocz, częstomocz, nagła potrzeba oddawania moczu, moczenie nocne i zwiększona ilość moczu.

^g Kandydoza sromu i pochwy obejmuje terminy: kandydoza sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zakażenie pochwy, zapalenie sromu i zakażenie grzybicze narządów płciowych.

- ^h Zapalenie żołądki i (lub) lub napletka prącia obejmuje terminy: zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka prącia, zapalenie żołądki drożdżakowe i zakażenie grzybicze narządów płciowych.
- ⁱ Średnie procentowe zwiększenie z wartości wyjściowych dla odpowiednio kanagliflozyny 100 mg i 300 mg vs. placebo wyniosło odpowiednio: cholesterol całkowity 3,4% i 5,2% vs. 0,9%; HDL-cholesterol 9,4% i 10,3% vs. 4,0%; LDL-cholesterol 5,7% i 9,3% vs. 1,3%; cholesterol nie-HDL 2,2% i 4,4% vs. 0,7%; trójglicerydy 2,4% i 0,0% vs. 7,6%.
- ^j Średnie zmiany z wartości wyjściowych dla hematokrytu wyniosły odpowiednio 2,4% i 2,5% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,0% dla placebo.
- ^k Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych kreatyniny wyniosły odpowiednio 2,8% i 4,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5 % dla placebo.
- ^l Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych BUN wyniosły odpowiednio 17,1% i 18,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 2,7% dla placebo.
- ^m Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia potasu we krwi wyniosły odpowiednio 0,5% i 1,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,6% dla placebo.
- ⁿ Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia fosforanów we krwi wyniosły odpowiednio 3,6% i 5,1% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów

W zbiorczej analizie czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo częstość wszystkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, odwodnienie i omdlenia) wyniosła 1,2% przy dawce 100 mg, 1,3% przy dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,1% dla placebo. Częstość działań niepożądanych podczas leczenia kanagliflozyną w dwóch badaniach z aktywną kontrolą była podobna do komparatorów.

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

W celu oceny czynników ryzyka tych działań niepożądanych przeprowadzono większą zbiorczą analizę (n=9439) pacjentów z ośmiu kontrolowanych badań 3 fazy obejmujących obie dawki kanagliflozyny. W tej zbiorczej analizie pacjenci stosujący diuretyki pętlowe, pacjenci z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² i pacjenci w wieku ≥ 75 lat mieli zasadniczo większą częstość występowania tych działań niepożądanych. U pacjentów stosujących diuretyki pętlowe częstości wynosiły 3,2% przy dawce 100 mg i 8,8% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 4,7% w grupie kontrolnej. U pacjentów z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl 30 do <60 mL/min częstości wynosiły 4,8% przy dawce 100 mg i 8,1% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częstości wynosiły 4,9% przy dawce 100 mg i 8,7% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

Hipoglikemia w terapii dodanej z insuliną lub sekretagogami insuliny

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

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

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

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

Zakażenia dróg moczowych

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

Złamania kości

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Metformina

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

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

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	<i>Działanie niepożądane</i>
Częstość	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo rzadko	kwasica mleczanowa, niedobór witaminy B ₁₂ ^a
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	zaburzenia smaku

Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	objawy żołądkowo-jelitowe ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	rumień, świąd, pokrzywka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby

^a Podczas długoterminowego leczenia metforminą stwierdzano zmniejszone wchłanianie witaminy B₁₂, co bardzo rzadko może skutkować istotnym klinicznie niedoborem witaminy B₁₂ (np. niedokrwistość megaloblastyczna).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Kanagliflozyna

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

Metformina

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

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

biguanidów.

KANAGLIFLOZYNA

Transporter SGLT2, ulegający selektywnej ekspresji w kanalikach nerkowych, jest w głównej mierze odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne filtrowanej glukozy ze światła kanalików. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT2.

Poprzez hamowanie SGLT2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy (RT_G) i w ten sposób zwiększa UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi; zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2.

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

W badaniach fazy 3, podanie 300 mg kanagliflozyny przed posiłkiem skutkowało większym obniżeniem hiperglikemii poposiłkowej niż po dawce 100 mg raz na dobę. To działanie dawki 300 mg kanagliflozyny może częściowo wynikać z hamowania jelitowego SGLT1 (ważnego jelitowego transportera glukozy) związanego z przejściowym dużym stężeniem kanagliflozyny w świetle jelita przed wchłonięciem produktu leczniczego (kanagliflozyna jest słabym inhibitorem transportera SGLT1). Badania nie wykazały zaburzeń wchłaniania glukozy po podaniu kanagliflozyny.

METFORMINA

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

Metformina może wywierać działanie zmniejszające stężenie glukozy poprzez trzy mechanizmy:

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne kanagliflozyny

Po doustnych, pojedynczych lub wielokrotnych dawkach kanagliflozyny obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 zależne od dawki zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE. W badaniach fazy 1 u pacjentów z cukrzycą typu 2, stwierdzano maksymalne zahamowanie 24-godzinne średniego RT_G przy dawce dobowej 300 mg do około 4 mmol/l do 5 mmol/l (z wartości wyjściowych RT_G wynoszących około 13 mmol/L), co wskazuje na małe ryzyko wywołania hipoglikemii polekowej.

W tych badaniach fazy 1 zmniejszenie wartości RT_G prowadziło u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych zarówno dawką 100 mg i 300 mg kanagliflozyny raz na dobę do zwiększenia UGE w zakresie 77 g/dobę do 119 g/dobę; wartości UGE przekładają się na wydatek od 308 kcal/dobę do 476 kcal/dobę. Zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE utrzymywało się przez ponad 26-tygodni leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Zaobserwowano umiarkowane zwiększenie (zwykle < 400-500 ml) dobowej ilości moczu co po kilku dniach leczenia ulegało złagodzeniu. Wydalanie kwasu moczowego zwiększało się przemijająco pod wpływem kanagliflozyny (zwiększenie o 19% w porównaniu do wartości wyjściowych w dniu 1, a następnie złagodzenie do 6% w dniu 2 i 1% w dniu 13). Towarzyszyło temu utrzymujące się zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu o około 20%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

KANAGLIFLOZYNA

W sumie 10 285 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w 9 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzonych by ocenić wpływ kanagliflozyny na kontrolę glikemii, w tym 5151 pacjentów otrzymywało kanagliflozynę w skojarzeniu z metforminą. Podział etniczny pacjentów: 72% rasa biała, 16% azjaci, 4% rasa czarna i 8% inne grupy. 16% pacjentów należało do rasy latynoskiej. Około 58% stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wyniósł 59,6 lat (zakres 21 lat do 96 lat); 3082 pacjentów było w wieku ≥ 65 lat a 510 pacjentów w wieku ≥ 75 lat. 58% pacjentów miało indeks masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m².

Badania z kontrolą placebo

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

Tabela 3: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z kontrolą placebo^a

Podwójna terapia z metforminą (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina		Placebo + metformina (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA _{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,94	7,95	7,96
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,79	-0,94	-0,17
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA _{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	88,7	85,4	86,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-3,7	-4,2	-1,2

Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Potrójna terapia z metforminą i sulfonylomocznikiem (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina i sulfonylomocznik		Placebo + metformina i sulfonylomocznik (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA _{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,13	8,13	8,12
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,85	-1,06	-0,13
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA _{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	93,5	93,5	90,8
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,1	-2,6	-0,7
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapia dodana z insuliną ^d (18 tygodni)			
	Kanagliflozyna + insulina		Placebo + insulina (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA _{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,33	8,27	8,20
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,63	-0,72	0,01
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA _{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	96,9	96,7	97,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,8	-2,3	0,1
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populacja z zamiarem leczenia (ang. Intent-to-treat, ITT) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

^b p<0,001 w porównaniu do placebo.

^c Nie dotyczy.

^d Kanagliflozyna w terapii dodanej z insuliną (z lub bez innych produktów leczniczych zmniejszających glikemię).

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

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

Tabela 4: Wyniki skuteczności z badań klinicznych kanagliflozyny podawanej dwa razy na dobę z kontrolą placebo^a

dobę z kontrolą placebo		kanagliflozyna		Placebo (N=93)
		50 mg dwa razy na dobę (N=93)	150 mg dwa razy na dobę (N=93)	
HbA _{1c} (%)				

Wyjściowe (średnia)	7,63	7,53	7,66
Zmiana z punktu wyjścia (dostosowana średnia)	-0,45	-0,61	-0,01
Różnica vs. placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	90,59	90,44	90,37
% zmiana z punktu wyjścia (dostosowana średnia)	-2,8	-3,2	-0,6
Różnica vs. placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Populacja z zamiarem leczenia (*ang. Intent-to-treat, ITT*) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu.

^b p<0,001 w porównaniu do placebo.

^c Nie dotyczy.

^d p=0,013 w porównaniu do placebo.

Badania z aktywną kontrolą

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

Tabela 5: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z aktywną kontrolą^a

Porównanie z glimepirydem w podwójnej terapii z metforminą (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna + metformina		Glimepiryd (miareczkowany) + metformina (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA _{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,78	7,79	7,83
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,82	-0,93	-0,81
Różnica vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA _{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Masa ciała			
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	86,8	86,6	86,6
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-4,2	-4,7	1,0
Zmiana vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Porównanie z sitagliptyną w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna 300 mg + metformina i sulfonilomocznik (N=377)		Sitagliptyna 100 mg + metformina i sulfonilomocznik (N=378)

HbA_{1c} (%)		
Wartości wyjściowe (średnia)	8,12	8,13
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,03	-0,66
Różnica vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągnący HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Masa ciała		
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	87,6	89,6
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,5	0,3
Różnica vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Populacja ITT z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

^b p<0,05.

^c Nie dotyczy.

^d p<0,001.

Szczególne grupy pacjentów

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Stężenie glukozy na czczo

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

Stężenie glukozy po posiłku

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

Masa ciała

Kanagliflozyna w dawkach 100 mg i 300 mg raz na dobę w monoterapii i podwójnej lub potrójnej terapii dodanej wywoływała istotne statystycznie procentowe zmniejszenie wagi ciała po 26-tygodniach w porównaniu do placebo. W dwóch badaniach z aktywną kontrolą trwających 52-tygodnie porównujących kanagliflozynę z glimepirydem i sitagliptyną, stwierdzono trwałe i istotne statystycznie średnie zmniejszenie procentowe masy ciała dla kanagliflozyny w terapii dodanej z metforminą wynoszące odpowiednio -4,2% i -4,7% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg raz na dobę, w porównaniu ze skojarzeniem glimepirydu i metforminy (1,0%) i -2,5% dla kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem w porównaniu z sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (0,3%).

W podgrupie pacjentów (N=208) z badania z aktywną kontrolą terapii dwulekowej z metforminą, u

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

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

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

Ciśnienie krwi

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

Pacjenci z wyjściową $HbA_{1c} > 10\%$ do $\leq 12\%$

W analizie pacjentów z wyjściowym $HbA_{1c} > 10\%$ do $\leq 12\%$ stosujących kanagliflozynę w monoterapii stwierdzono zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowych HbA_{1c} (niedostosowanych do placebo) o odpowiednio -2,13% i -2,56% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg raz na dobę.

METFORMINA

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

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszelkich powikłań związanych z cukrzycą, w grupie metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z leczeniem samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu związanego z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

VOKANAMET

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

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

KANAGLIFLOZYNA

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji kanagliflozyny (V_d) w stanie stacjonarnym po pojedynczej dawce dożylniej zdrowym osobnikom wynosi 119 l, co wskazuje na znaczną dystrybucję tkankową. Kanagliflozyna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (99%), głównie z albuminami. Wiązanie z białkami nie zależy od stężenia kanagliflozyny w osoczu. Wiązanie z białkami osocza nie jest istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm

O-glukuronidacja jest głównym szlakiem metabolicznym eliminacji kanagliflozyny, która jest głównie sprzęgana z kwasem glukuronowym przy udziale UGT1A9 i UGT2B4 do dwóch nieczynnych O-glukuronowych metabolitów. Metabolizm kanagliflozyny u ludzi przy udziale CYP3A4 (oksydacja) jest minimalny (około 7%).

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

Eliminacja

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Hemodializa usuwała kanagliflozynę w nieznacznym stopniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Nie uważa się by te zmiany miały znaczenie kliniczne.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65)

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

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki kanagliflozyny u dzieci i młodzieży.

Inne szczególne grupy pacjentów

Farmakogenetyka

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

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

METFORMINA

Wchłanianie

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

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

Po podaniu zazwyczaj stosowanych dawek i schematów dawkowania metforminy stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 24-48 h i zazwyczaj wynoszą mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych, C_{max} nie przekraczało 5 µg/ml, nawet po podaniu maksymalnych dawek.

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

Dystrybucja

Metformina w znikomym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Szczytowe stężenie we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje w podobnym czasie. Czerwone krwinki są najprawdopodobniej drugim kompartmentem dystrybucji. Średnie wartości V_d wahały się od 63 do 276 litrów.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Dzieci i młodzież

Badanie pojedynczej dawki: po podaniu dzieciom pojedynczych dawek 500 mg chlorowodorku

metforminy, wykazano podobny profil farmakokinetyczny do stwierdzonego u zdrowych dorosłych.

Dawki wielokrotne: dostępne są dane tylko z jednego badania. Po podawaniu dzieciom powtarzalnych dawek 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, maksymalne C_{max} i AUC_{0-t} zmniejszyły się odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu do dorosłych diabetyków, którzy otrzymywali dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Nie ma to znaczenia klinicznego, gdy dawkowanie jest indywidualnie dostosowywane pod kontrolą glikemii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kanagliflozyna

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

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

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

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

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

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

znanym mechanizmem tworzenia się guzów z komórek Leydig’a u szczurów. W 12-tygodniowym badaniu klinicznym u mężczyzn otrzymujących kanagliflozynę nie dochodziło do zwiększenia stężenia niestymulowanego LH.

Metformina

Badania przedkliniczne oparte na konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, kancerogenności i toksycznego wpływu na rozród nie wykazały niebezpieczeństwa stosowania u ludzi.

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

Kanagliflozyna/Metformina

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

50 mg/850 mg
Makrogol (3350)
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Butelki zawierające 20 i 60 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań:

1 x 20 powlekanych tabletek.

1 x 60 powlekanych tabletek.

180 (3 x 60) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vokanamet 50 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Pacjenci z niewystarczającą kontrolą glikemii przyjmujący maksymalną tolerowaną dawkę metforminy

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących metforminę, zalecana początkowa dawka produktu Vokanamet powinna dostarczyć dawkę 50 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę plus dawkę metforminy aktualnie przyjmowaną lub najbliższą odpowiednią dawkę terapeutyczną.

U pacjentów tolerujących produkt Vokanamet zawierający 50 mg kanagliflozyny, którzy wymagają lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę produktu Vokanamet do zawierającego 150 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę (patrz poniżej oraz punkt 4.4).

Pacjenci zmieniający leczenie z oddzielnych tabletek z kanagliflozyną i metforminą

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

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

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

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

Gdy produkt Vokanamet jest stosowany w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. z sulfonilomocznikiem, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (*ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR*) od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² lub klirensiem kreatyniny (CrCl) od 60 ml/min do < 90 ml/min nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Nie należy stosować produktu leczniczego Vokanamet u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 60$ ml/min/1,73m² lub $CrCl < 60$ ml/min) ze względu na substancję czynną metforminę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne

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

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności nerek (pacjenci z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Stany ostre, które mogą zaburzać czynność nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs (patrz punkt 4.4).
- Ostra lub przewlekła choroba, która może być przyczyną niedotlenienia tkanek, taka jak: niewydolność serca lub układu oddechowego, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.
- Zaburzenia czynności wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm (patrz punkty 4.2 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest bardzo rzadkim, ale poważnym powikłaniem metabolicznym występującym w wyniku kumulacji metforminy. Zgłaszane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą wystąpiły głównie u pacjentów z cukrzycą i ze znaczącą niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszać poprzez jednoczesną ocenę pozostałych czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza (kwasica ketonowa), długotrwałe głodzenie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby oraz inne stany związane z niedotlenieniem.

Rozpoznanie

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

Następnie mogą wystąpić: duszność związana z kwasicą, ból brzucha, hipotermia i śpiączka.

Wśród wskaźników laboratoryjnych wymienia się obniżony odczyn pH krwi, stężenie mleczanów w osoczu przekraczające 5 mmol/l oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku stężenia mleczanów do pirogronianów. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać podawanie produktu leczniczego, a pacjent powinien być natychmiast hospitalizowany (patrz punkt 4.9). Należy poinformować pacjentów o ryzyku oraz objawach kwasicy mleczanowej.

Czynność nerek

Metformina jest wydalana przez nerki, a kumulacja metforminy może indukować kwasicę mleczanową i dlatego należy regularnie monitorować $eGFR$ lub klirens kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia a następnie regularnie:

- co najmniej raz na rok u pacjentów z prawidłową czynnością nerek
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów z eGFR (klirensem kreatyniny) mieszczącym się w dolnej granicy normy oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku są częste i bezobjawowe.

Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. rozpoczynając leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi bądź rozpoczynając podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Podawanie środków kontrastujących zawierających jod

Donaczyniowe podawanie środków kontrastujących zawierających jod w badaniach radiologicznych, może prowadzić do niewydolności nerek. To może indukować kumulację metforminy, która może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej. Vokanamet należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie nim można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

Produkt leczniczy Vokanamet zawiera metforminę i dlatego jego stosowanie należy przerwać na 48 godzin przed planowaną operacją w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym, a leczenia nie należy wznowiać wcześniej niż po upływie 48 godzin od zabiegu lub wznowienia żywienia doustnego i stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa.

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

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi indukowane kanagliflozyną może stanowić ryzyko, pacjentów z chorobami układu sercowonaczyniowego, pacjentów stosujących leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie, pacjentów stosujących diuretyki lub pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

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

Należy doradzić pacjentom by zgłaszali objawy nadmiernej utraty płynów.

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

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2, w tym kanagliflozyny zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek kanagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

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

Należy natychmiast przerwać leczenie kanagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

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

Przed rozpoczęciem leczenia kanagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

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

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

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

Zwiększony poziom hematokrytu

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

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Grzybicze zakażenia narządów płciowych

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

Niewydolność serca

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

Badania laboratoryjne moczu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

KANAGLIFLOZYNA

Interakcje farmakodynamiczne

Diuretyki

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

Nie zaleca się stosowania kanagliflozyny u pacjentów stosujących diuretyki pętlowe.

Insulina i sekretaogogi insuliny

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

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na kanagliflozynę

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

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

skuteczności.

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

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

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

Wpływ kanagliflozyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna

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

Dabigatran

Nie badano wpływu podawania kanagliflozyny (słabego inhibitora P-gp) na eteksylat dabigatranu (substratu P-gp). Gdy dabigatran podawany jest w skojarzeniu z kanagliflozyną, należy obserwować pacjentów (czy nie występują u nich krwawienia lub anemia), gdyż stężenie dabigatranu może zwiększać się w obecności kanagliflozyny.

Symwastatyna

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

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

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

Lek/wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

test 1,5-AG

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

METFORMINA

Skojarzenia leków niezalecane

Alkohol

Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej jest zwiększone w przypadku ostrego zatrucia alkoholem (szczególnie w przypadku głodzenia, niedożywienia lub niewydolności wątroby), ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy w produkcie Vokanamet (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożywania alkoholu i przyjmowania produktów leczniczych zawierających alkohol.

Środki kontrastowe zawierające jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, powodując kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Produkt Vokanamet należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa. (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze o właściwościach kationowych

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

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności dotyczących stosowania

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

Nie przeprowadzano badań na zwierzętach z laktacją z zastosowaniem skojarzenia substancji

czynnych produktu Vokanamet. Nie wiadomo, czy kanagliflozyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie kanagliflozyny/metabolitów do mleka, a także działania farmakologiczne u karmionego potomstwa i młodych szczurów narażonych na działanie kanagliflozyny (patrz punkt 5.3). Metformina przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Nie należy stosować produktu Vokanamet podczas karmienia piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

KANAGLIFLOZYNA

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny oceniano u 10285 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym u 5151 pacjentów leczonych kanagliflozyną w skojarzeniu z metforminą. Ponadto przeprowadzono 18-tygodniowe podwójnie ślepe badanie fazy II z kontrolą placebo, z dawkowaniem dwa razy na dobę (kanagliflozyna w dawce 50 mg lub 150 mg, jako terapia dodana do metforminy w dawce 500 mg) u 279 pacjentów, z których 186 leczono kanagliflozyną jako terapia dodana do metforminy.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1: Lista działań niepożądanych (MedDRA) z badań z kontrolą placebo^a i po w prowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem
Niezbyt często	odwodnienie*
Rzadko	cukrzycowa kwasica ketonowa**
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	zawroty głowy po zmianie pozycji ciała*, omdlenie*
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	zaparcie, pragnienie ^b , nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	wysypka ^c , pokrzywka
Nieznana	obrzek naczynioruchowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	złamania kości ^e
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	wielomocz lub częstomocz ^f , zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu)
Niezbyt często	niewydolność nerek (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo często	kandydoza sromu i pochwy*** ^g
Często	zapalenie żołądki i (lub) napletka prącia*** ^h
Badania diagnostyczne	
Często	dyslipidemia ⁱ , zwiększony hematokryt*** ^j
Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi*** ^k , zwiększenie stężenia mocznika we krwi*** ^l , zwiększenie stężenia potasu we krwi*** ^m , zwiększenie stężenia fosforanów we krwi ⁿ

* Związane z nadmierną utratą płynów; patrz punkt 4.4.

** Patrz punkt 4.4.

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

^b Pragnienie obejmuje terminy: pragnienie, suchość w ustach i polidypsję.

^c Wysypka obejmuje terminy: wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa i wysypka pęcherzykowa.

^d Na podstawie o doświadczenia po wprowadzeniu kanagliflozyny do obrotu.

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

^f Wielomocz i częstomocz obejmuje terminy: wielomocz, częstomocz, nagła potrzeba oddawania moczu, moczenie nocne i zwiększona ilość moczu.

^g Kandydoza sromu i pochwy obejmuje terminy: kandydoza sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zakażenie pochwy, zapalenie sromu i zakażenie grzybicze narządów płciowych.

- ^h Zapalenie żołądki i (lub) lub napletka prącia obejmuje terminy: zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka prącia, zapalenie żołądki drożdżakowe i zakażenie grzybicze narządów płciowych.
- ⁱ Średnie procentowe zwiększenie z wartości wyjściowych dla odpowiednio kanagliflozyny 100 mg i 300 mg vs. placebo wyniosło odpowiednio: cholesterol całkowity 3,4% i 5,2% vs. 0,9%; HDL-cholesterol 9,4% i 10,3% vs. 4,0%; LDL-cholesterol 5,7% i 9,3% vs. 1,3%; cholesterol nie-HDL 2,2% i 4,4% vs. 0,7%; trójglicerydy 2,4% i 0,0% vs. 7,6%.
- ^j Średnie zmiany z wartości wyjściowych dla hematokrytu wyniosły odpowiednio 2,4% i 2,5% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,0% dla placebo.
- ^k Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych kreatyniny wyniosły odpowiednio 2,8% i 4,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5 % dla placebo.
- ^l Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych BUN wyniosły odpowiednio 17,1% i 18,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 2,7% dla placebo.
- ^m Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia potasu we krwi wyniosły odpowiednio 0,5% i 1,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,6% dla placebo.
- ⁿ Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia fosforanów we krwi wyniosły odpowiednio 3,6% i 5,1% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów

W zbiorczej analizie czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo częstość wszystkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, odwodnienie i omdlenia) wyniosła 1,2% przy dawce 100 mg, 1,3% przy dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,1% dla placebo. Częstość działań niepożądanych podczas leczenia kanagliflozyną w dwóch badaniach z aktywną kontrolą była podobna do komparatorów.

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

W celu oceny czynników ryzyka tych działań niepożądanych przeprowadzono większą zbiorczą analizę (n=9439) pacjentów z ośmiu kontrolowanych badań 3 fazy obejmujących obie dawki kanagliflozyny. W tej zbiorczej analizie pacjenci stosujący diuretyki pętlowe, pacjenci z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² i pacjenci w wieku ≥ 75 lat mieli zasadniczo większą częstość występowania tych działań niepożądanych. U pacjentów stosujących diuretyki pętlowe częstości wynosiły 3,2% przy dawce 100 mg i 8,8% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 4,7% w grupie kontrolnej. U pacjentów z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl 30 do <60 mL/min częstości wynosiły 4,8% przy dawce 100 mg i 8,1% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częstości wynosiły 4,9% przy dawce 100 mg i 8,7% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

Hipoglikemia w terapii dodanej z insuliną lub sekretagogami insuliny

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

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

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

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

Zakażenia dróg moczowych

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

Złamanie kości

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Metformina

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

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

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i> Częstość	<i>Działanie niepożądane</i>
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo rzadko	kwasica mleczanowa, niedobór witaminy B ₁₂ ^a
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	

Bardzo często	objawy żołądkowo-jelitowe ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	rumień, świąd, pokrzywka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby

^a Podczas długoterminowego leczenia metforminą stwierdzano zmniejszone wchłanianie witaminy B₁₂, co bardzo rzadko może skutkować istotnym klinicznie niedoborem witaminy B₁₂ (np. niedokrwistość megaloblastyczna).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Kanagliflozyna

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

Metformina

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

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

biguanidów.

KANAGLIFLOZYNA

Transporter SGLT2, ulegający selektywnej ekspresji w kanalikach nerkowych, jest w głównej mierze odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne filtrowanej glukozy ze światła kanalików. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT2.

Poprzez hamowanie SGLT2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy (RT_G) i w ten sposób zwiększa UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi; zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2.

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

W badaniach fazy 3, podanie 300 mg kanagliflozyny przed posiłkiem skutkowało większym obniżeniem hiperglikemii poposiłkowej niż po dawce 100 mg raz na dobę. To działanie dawki 300 mg kanagliflozyny może częściowo wynikać z hamowania jelitowego SGLT1 (ważnego jelitowego transportera glukozy) związanego z przejściowym dużym stężeniem kanagliflozyny w świetle jelita przed wchłonięciem produktu leczniczego (kanagliflozyna jest słabym inhibitorem transportera SGLT1). Badania nie wykazały zaburzeń wchłaniania glukozy po podaniu kanagliflozyny.

METFORMINA

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

Metformina może wywierać działanie zmniejszające stężenie glukozy poprzez trzy mechanizmy:

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne kanagliflozyny

Po doustnych, pojedynczych lub wielokrotnych dawkach kanagliflozyny obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 zależne od dawki zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE. W badaniach fazy 1 u pacjentów z cukrzycą typu 2, stwierdzano maksymalne zahamowanie 24-godzinne średniego RT_G przy dawce dobowej 300 mg do około 4 mmol/l do 5 mmol/l (z wartości wyjściowych RT_G wynoszących około 13 mmol/L), co wskazuje na małe ryzyko wywołania hipoglikemii polekowej.

W tych badaniach fazy 1 zmniejszenie wartości RT_G prowadziło u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych zarówno dawką 100 mg i 300 mg kanagliflozyny raz na dobę do zwiększenia UGE w zakresie 77 g/dobę do 119 g/dobę; wartości UGE przekładają się na wydatek od 308 kcal/dobę do 476 kcal/dobę. Zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE utrzymywało się przez ponad 26-tygodni leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Zaobserwowano umiarkowane zwiększenie (zwykle < 400-500 ml) dobowej ilości moczu co po kilku dniach leczenia ulegało złagodzeniu. Wydalanie kwasu moczowego zwiększało się przemijająco pod wpływem kanagliflozyny (zwiększenie o 19% w porównaniu do wartości wyjściowych w dniu 1, a następnie złagodzenie do 6% w dniu 2 i 1% w dniu 13). Towarzyszyło temu utrzymujące się zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu o około 20%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

KANAGLIFLOZYNA

W sumie 10 285 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w 9 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzonych by ocenić wpływ kanagliflozyny na kontrolę glikemii, w tym 5151 pacjentów otrzymywało kanagliflozynę w skojarzeniu z metforminą. Podział etniczny pacjentów: 72% rasa biała, 16% azjaci, 4% rasa czarna i 8% inne grupy. 16% pacjentów należało do rasy latynoskiej. Około 58% stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wyniósł 59,6 lat (zakres 21 lat do 96 lat); 3082 pacjentów było w wieku ≥ 65 lat a 510 pacjentów w wieku ≥ 75 lat. 58% pacjentów miało indeks masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m².

Badania z kontrolą placebo

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

Tabela 3: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z kontrolą placebo^a

Podwójna terapia z metforminą (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina		Placebo + metformina
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	(N=183)
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,94	7,95	7,96
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,79	-0,94	-0,17
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	88,7	85,4	86,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-3,7	-4,2	-1,2

Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Potrójna terapia z metforminą i sulfonilomocznikiem (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina i sulfonilomocznik		Placebo + metformina i sulfonilomocznik
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	(N=156)
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,13	8,13	8,12
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,85	-1,06	-0,13
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	93,5	93,5	90,8
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,1	-2,6	-0,7
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapia dodana z insuliną^d (18 tygodni)			
	Kanagliflozyna + insulina		Placebo + insulina
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	(N=565)
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,33	8,27	8,20
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,63	-0,72	0,01
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	96,9	96,7	97,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,8	-2,3	0,1
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populacja z zamiarem leczenia (ang. Intent-to-treat, ITT) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

^b p<0,001 w porównaniu do placebo.

^c Nie dotyczy.

^d Kanagliflozyna w terapii dodanej z insuliną (z lub bez innych produktów leczniczych zmniejszających glikemię).

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

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

Tabela 4: Wyniki skuteczności z badań klinicznych kanagliflozyny podawanej dwa razy na dobę z kontrolą placebo^a

	kanagliflozyna		Placebo (N=93)
	50 mg dwa razy na dobę (N=93)	150 mg dwa razy na dobę (N=93)	
HbA _{1c} (%)			
Wyjściowe (średnia)	7.63	7.53	7.66

Zmiana z punktu wyjścia (dostosowana średnia)	-0,45	-0,61	-0,01
Różnica vs. placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	90,59	90,44	90,37
% zmiana z punktu wyjścia (dostosowana średnia)	-2,8	-3,2	-0,6
Różnica vs. placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Populacja z zamiarem leczenia (*ang. Intent-to-treat, ITT*) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu.

^b p<0,001 w porównaniu do placebo.

^c Nie dotyczy.

^d p=0,013 w porównaniu do placebo.

Badania z aktywną kontrolą

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

Tabela 5: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z aktywną kontrolą^a

Porównanie z glimepirydem w podwójnej terapii z metforminą (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna + metformina		Glimepiryd (miareczkowany) + metformina (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA _{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,78	7,79	7,83
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,82	-0,93	-0,81
Różnica vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA _{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Masa ciała			
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	86,8	86,6	86,6
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-4,2	-4,7	1,0
Zmiana vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Porównanie z sitagliptyną w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna 300 mg + metformina i sulfonilomocznik (N=377)		Sitagliptyna 100 mg + metformina i sulfonilomocznik (N=378)
HbA _{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,12		8,13

Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,03	-0,66
Różnica vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągnący HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Masa ciała		
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	87,6	89,6
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,5	0,3
Różnica vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Populacja ITT z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

^b p<0,05.

^c Nie dotyczy.

^d p<0,001.

Szczególne grupy pacjentów

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Stężenie glukozy na czczo

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

Stężenie glukozy po posiłku

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

Masa ciała

Kanagliflozyna w dawkach 100 mg i 300 mg raz na dobę w monoterapii i podwójnej lub potrójnej terapii dodanej wywoływała istotne statystycznie procentowe zmniejszenie wagi ciała po 26-tygodniach w porównaniu do placebo. W dwóch badaniach z aktywną kontrolą trwających 52-tygodnie porównujących kanagliflozynę z glibepirydem i sitagliptyną, stwierdzono trwałe i istotne statystycznie średnie zmniejszenie procentowe masy ciała dla kanagliflozyny w terapii dodanej z metforminą wynoszące odpowiednio -4,2% i -4,7% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg raz na dobę, w porównaniu ze skojarzeniem glibepirydu i metforminy (1,0%) i -2,5% dla kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem w porównaniu z sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (0,3%).

W podgrupie pacjentów (N=208) z badania z aktywną kontrolą terapii dwulekowej z metforminą, u których wykonano densytometrię (dual energy X-ray densitometry, DXA) i tomografię komputerową (TK) brzucha w celu oceny budowy ciała wykazano, że około dwie trzecie spadku masy ciała w

wyniku leczenia kanagliflozyną nastąpiła w wyniku utraty tłuszczu trzewnego i podskórnego w podobnych proporcjach. 211 pacjentów z badania klinicznego przeprowadzonego u starszych pacjentów uczestniczyło w analizie densytometrycznej składu ciała - DXA. Wykazała ona, że około 2/3 utraty masy ciała związanej z leczeniem kanagliflozyną była w wyniku utraty masy tłuszczowej w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono istotnych zmian gęstości kości w strefach beleczkowej i korowej.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

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

Ciśnienie krwi

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

Pacjenci z wyjściową $HbA_{1c} > 10\%$ do $\leq 12\%$

W analizie pacjentów z wyjściowym $HbA_{1c} > 10\%$ do $\leq 12\%$ stosujących kanagliflozynę w monoterapii stwierdzono zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowych HbA_{1c} (niedostosowanych do placebo) o odpowiednio -2,13% i -2,56% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg raz na dobę.

METFORMINA

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

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszelkich powikłań związanych z cukrzycą, w grupie metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z leczeniem samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu związanego z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

Dzieci i młodzież

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

dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

VOKANAMET

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

Podawanie produktu Vokanamet 150 mg/1000 mg z jedzeniem nie zmieniało całkowitej ekspozycji na kanagliflozynę. Nie zmieniała się także AUC metforminy; jednakże, średnie szczytowe stężenie metforminy w osoczu zmniejszyło się o 16% gdy produkt był podawany z jedzeniem.

Stwierdzono opóźnienie czasu osiągnięcia stężenia maksymalnego obu składników (2 godz. dla kanagliflozyny i 1 godz. dla metforminy), gdy produkt był podawany z jedzeniem. Nasilenie tych zmian nie ma jednak znaczenia klinicznego. Ponieważ przyjmowanie metforminy z jedzeniem jest korzystne ze względu na zmniejszenie częstości żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych, zaleca się by przyjmować produkt Vokanamet razem z pokarmem w celu zmniejszenia nietolerancji żołądkowo-jelitowych związanych z metforminą.

KANAGLIFLOZYNA

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji kanagliflozyny (V_d) w stanie stacjonarnym po pojedynczej dawce dożylniej zdrowym osobnikom wynosi 119 l, co wskazuje na znaczną dystrybucję tkankową. Kanagliflozyna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (99%), głównie z albuminami. Wiązanie z białkami nie zależy od stężenia kanagliflozyny w osoczu. Wiązanie z białkami osocza nie jest istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm

O-glukuronidacja jest głównym szlakiem metabolicznym eliminacji kanagliflozyny, która jest głównie sprzężana z kwasem glukuronowym przy udziale UGT1A9 i UGT2B4 do dwóch nieczynnych O-glukuronowych metabolitów. Metabolizm kanagliflozyny u ludzi przy udziale CYP3A4 (oksydacja) jest minimalny (około 7%).

W badaniach *in vitro* kanagliflozyna w stężeniach ponadterapeutycznych nie hamowała cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ani nie indukowała CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. Nie stwierdzono w warunkach

in vivo istotnego klinicznie wpływu na CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Hemodializa usuwała kanagliflozynę w nieznacznym stopniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Nie uważa się by te zmiany miały znaczenie kliniczne.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65)

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

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki kanagliflozyny u dzieci i młodzieży.

Inne szczególne grupy pacjentów

Farmakogenetyka

Oba enzymy UGT1A9 i UGT2B4 podlegają polimorfizmowi genetycznemu. W zbiorczej analizie danych klinicznych, u nosicieli alleli UGT1A9*1/*3 i UGT2B4*2/*2 stwierdzono zwiększenie AUC kanagliflozyny odpowiednio o 26% i 18%. Nie przypuszcza się by to zwiększenie ekspozycji kanagliflozyny miało znaczenie kliniczne. Wpływ bycia homozygotą (UGT1A9*3/*3, częstość

<0,1%) jest prawdopodobnie bardziej zaznaczony, lecz nie był on badany.

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

METFORMINA

Wchłanianie

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

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

Po podaniu zazwyczaj stosowanych dawek i schematów dawkowania metforminy stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 24-48 h i zazwyczaj wynoszą mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych, C_{max} nie przekraczało 5 µg/ml, nawet po podaniu maksymalnych dawek.

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

Dystrybucja

Metformina w znikomym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Szczytowe stężenie we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje w podobnym czasie. Czerwone krwinki są najprawdopodobniej drugim kompartmentem dystrybucji. Średnie wartości V_d wahały się od 63 do 276 litrów.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Dzieci i młodzież

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

Dawki wielokrotne: dostępne są dane tylko z jednego badania. Po podawaniu dzieciom powtarzalnych dawek 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, maksymalne C_{max} i AUC_{0-t} zmniejszyły się odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu do dorosłych diabetyków, którzy otrzymywali dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Nie ma to znaczenia klinicznego, gdy dawkowanie jest indywidualnie

dostosowywane pod kontrolą glikemii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kanagliflozyna

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

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

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

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

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

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

Metformina

Badania przedkliniczne oparte na konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, kancerogenności i toksycznego wpływu na rozród nie wykazały niebezpieczeństwa stosowania u ludzi.

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

Kanagliflozyna/Metformina

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokryształiczna
Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

50 mg/1000 mg
Makrogol (3350)
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE zabezpieczona i zabezpieczona przed otwarciem przez dzieci z pochłaniaczem wilgoci.
Butelki zawierające 20 i 60 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań:

1 x 20 powlekanych tabletek.

1 x 60 powlekanych tabletek.

180 (3 x 60) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vokanamet 150 mg/850 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Pacjenci z niewystarczającą kontrolą glikemii przyjmujący maksymalną tolerowaną dawkę metforminy

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących metforminę, zalecana początkowa dawka produktu Vokanamet powinna dostarczyć dawkę 50 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę plus dawkę metforminy aktualnie przyjmowaną lub najbliższą odpowiednią dawkę terapeutyczną.

U pacjentów tolerujących produkt Vokanamet zawierający 50 mg kanagliflozyny, którzy wymagają lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę produktu Vokanamet do zawierającego 150 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę (patrz poniżej oraz punkt 4.4).

Pacjenci zmieniający leczenie z oddzielnych tabletek z kanagliflozyną i metforminą

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

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

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

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

Gdy produkt Vokanamet jest stosowany w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. z sulfonilomocznikiem, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (*ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR*) od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² lub klirensiem kreatyniny (CrCl) od 60 ml/min do < 90 ml/min nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Nie należy stosować produktu leczniczego Vokanamet u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 60$ ml/min/1,73m² lub $CrCl < 60$ ml/min) ze względu na substancję czynną metforminę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne

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

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności nerek (pacjenci z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min), (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Stany ostre, które mogą zaburzać czynność nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs (patrz punkt 4.4).
- Ostra lub przewlekła choroba, która może być przyczyną niedotlenienia tkanek, taka jak: niewydolność serca lub układu oddechowego, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.
- Zaburzenia czynności wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm (patrz punkty 4.2 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest bardzo rzadkim, ale poważnym powikłaniem metabolicznym występującym w wyniku kumulacji metforminy. Zgłaszane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą wystąpiły głównie u pacjentów z cukrzycą i ze znaczącą niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszać poprzez jednoczesną ocenę pozostałych czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza (kwasica ketonowa), długotrwałe głodzenie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby oraz inne stany związane z niedotlenieniem.

Rozpoznanie

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

Następnie mogą wystąpić: duszność związana z kwasicą, ból brzucha, hipotermia i śpiączka.

Wśród wskaźników laboratoryjnych wymienia się obniżony odczyn pH krwi, stężenie mleczanów w osoczu przekraczające 5 mmol/l oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku stężenia mleczanów do pirogronianów. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać podawanie produktu leczniczego, a pacjent powinien być natychmiast hospitalizowany (patrz punkt 4.9). Należy poinformować pacjentów o ryzyku oraz objawach kwasicy mleczanowej.

Czynność nerek

Metformina jest wydalana przez nerki, a kumulacja metforminy może indukować kwasicę mleczanową i dlatego należy regularnie monitorować eGFR lub klirens kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia a następnie regularnie:

- co najmniej raz na rok u pacjentów z prawidłową czynnością nerek
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów z eGFR (klirensem kreatyniny) mieszczącym się w dolnej granicy normy oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku są częste i bezobjawowe.

Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. rozpoczynając leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi bądź rozpoczynając podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Podawanie środków kontrastujących zawierających jod

Donaczyniowe podawanie środków kontrastujących zawierających jod w badaniach radiologicznych, może prowadzić do niewydolności nerek. To może indukować kumulację metforminy, która może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej. Vokanamet należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie nim można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

Produkt leczniczy Vokanamet zawiera metforminę i dlatego jego stosowanie należy przerwać na 48 godzin przed planowaną operacją w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym, a leczenia nie należy wznowiać wcześniej niż po upływie 48 godzin od zabiegu lub wznowienia żywienia doustnego i stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa.

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

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi indukowane kanagliflozyną może stanowić ryzyko, pacjentów z chorobami układu sercowonaczyniowego, pacjentów stosujących leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie, pacjentów stosujących diuretyki lub pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

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

Należy doradzić pacjentom by zgłaszali objawy nadmiernej utraty płynów.

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

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2, w tym kanagliflozyny zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek kanagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

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

Należy natychmiast przerwać leczenie kanagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

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

Przed rozpoczęciem leczenia kanagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

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

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

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

Zwiększony poziom hematokrytu

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

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Grzybicze zakażenia narządów płciowych

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

Niewydolność serca

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

Badania laboratoryjne moczu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

KANAGLIFLOZYNA

Interakcje farmakodynamiczne

Diuretyki

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

Nie zaleca się stosowania kanagliflozyny u pacjentów stosujących diuretyki pętlowe.

Insulina i sekretagogi insuliny

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

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na kanagliflozynę

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

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

skuteczności.

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

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

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

Wpływ kanagliflozyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna

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

Dabigatran

Nie badano wpływu podawania kanagliflozyny (słabego inhibitora P-gp) na eteksylat dabigatranu (substratu P-gp). Gdy dabigatran podawany jest w skojarzeniu z kanagliflozyną, należy obserwować pacjentów (czy nie występują u nich krwawienia lub anemia), gdyż stężenie dabigatranu może zwiększać się w obecności kanagliflozyny.

Symwastatyna

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

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

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

Lek/wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

test 1,5-AG

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

METFORMINA

Skojarzenia leków niezalecane

Alkohol

Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej jest zwiększone w przypadku ostrego zatrucia alkoholem (szczególnie w przypadku głodzenia, niedożywienia lub niewydolności wątroby), ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy w produkcie Vokanamet (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożywania alkoholu i przyjmowania produktów leczniczych zawierających alkohol.

Środki kontrastowe zawierające jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, powodując kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Produkt Vokanamet należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa. (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze o właściwościach kationowych

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

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności dotyczących stosowania

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

Nie przeprowadzano badań na zwierzętach z laktacją z zastosowaniem skojarzenia substancji

czynnych produktu Vokanamet. Nie wiadomo, czy kanagliflozyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie kanagliflozyny/metabolitów do mleka, a także działania farmakologiczne u karmionego potomstwa i młodych szczurów narażonych na działanie kanagliflozyny (patrz punkt 5.3). Metformina przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Nie należy stosować produktu Vokanamet podczas karmienia piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

KANAGLIFLOZYNA

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny oceniano u 10285 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym u 5151 pacjentów leczonych kanagliflozyną w skojarzeniu z metforminą. Ponadto przeprowadzono 18-tygodniowe podwójnie ślepe badanie fazy II z kontrolą placebo, z dawkowaniem dwa razy na dobę (kanagliflozyna w dawce 50 mg lub 150 mg, jako terapia dodana do metforminy w dawce 500 mg) u 279 pacjentów, z których 186 leczono kanagliflozyną jako terapia dodana do metforminy.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1: Lista działań niepożądanych (MedDRA) z badań z kontrolą placebo^a i po w prowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem
Niezbyt często	odwodnienie*
Rzadko	cukrzycowa kwasica ketonowa**
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	zawroty głowy po zmianie pozycji ciała*, omdlenie*
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	zaparcie, pragnienie ^b , nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	wysypka ^c , pokrzywka
Nieznana	obrzek naczynioruchowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	złamanie kości ^e
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	wielomocz lub częstomocz ^f , zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu)
Niezbyt często	niewydolność nerek (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo często	kandydoza sromu i pochwy*** ^g
Często	zapalenie żołądki i (lub) napletka prącia*** ^h
Badania diagnostyczne	
Często	dyslipidemia ⁱ , zwiększony hematokryt*** ^j
Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi*** ^k , zwiększenie stężenia mocznika we krwi*** ^l , zwiększenie stężenia potasu we krwi*** ^m , zwiększenie stężenia fosforanów we krwi ⁿ

* Związane z nadmierną utratą płynów; patrz punkt 4.4.

** Patrz punkt 4.4.

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

^b Pragnienie obejmuje terminy: pragnienie, suchota w ustach i polidypsę.

^c Wysypka obejmuje terminy: wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa i wysypka pęcherzykowa.

^d Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu kanagliflozyny do obrotu.

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

^f Wielomocz i częstomocz obejmuje terminy: wielomocz, częstomocz, nagła potrzeba oddawania moczu, moczenie nocne i zwiększona ilość moczu.

^g Kandydoza sromu i pochwy obejmuje terminy: kandydoza sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zakażenie pochwy, zapalenie sromu i zakażenie grzybicze narządów płciowych.

- ^h Zapalenie żołądki i (lub) lub napletka prącia obejmuje terminy: zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka prącia, zapalenie żołądki drożdżakowe i zakażenie grzybicze narządów płciowych.
- ⁱ Średnie procentowe zwiększenie z wartości wyjściowych dla odpowiednio kanagliflozyny 100 mg i 300 mg vs. placebo wyniosło odpowiednio: cholesterol całkowity 3,4% i 5,2% vs. 0,9%; HDL-cholesterol 9,4% i 10,3% vs. 4,0%; LDL-cholesterol 5,7% i 9,3% vs. 1,3%; cholesterol nie-HDL 2,2% i 4,4% vs. 0,7%; trójglicerydy 2,4% i 0,0% vs. 7,6%.
- ^j Średnie zmiany z wartości wyjściowych dla hematokrytu wyniosły odpowiednio 2,4% i 2,5% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,0% dla placebo.
- ^k Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych kreatyniny wyniosły odpowiednio 2,8% i 4,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5 % dla placebo.
- ^l Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych BUN wyniosły odpowiednio 17,1% i 18,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 2,7% dla placebo.
- ^m Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia potasu we krwi wyniosły odpowiednio 0,5% i 1,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,6% dla placebo.
- ⁿ Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia fosforanów we krwi wyniosły odpowiednio 3,6% i 5,1% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów

W zbiorczej analizie czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo częstość wszystkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, odwodnienie i omdlenia) wyniosła 1,2% przy dawce 100 mg, 1,3% przy dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,1% dla placebo. Częstość działań niepożądanych podczas leczenia kanagliflozyną w dwóch badaniach z aktywną kontrolą była podobna do komparatorów.

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

W celu oceny czynników ryzyka tych działań niepożądanych przeprowadzono większą zbiorczą analizę (n=9439) pacjentów z ośmiu kontrolowanych badań 3 fazy obejmujących obie dawki kanagliflozyny. W tej zbiorczej analizie pacjenci stosujący diuretyki pętłowe, pacjenci z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² i pacjenci w wieku ≥ 75 lat mieli zasadniczo większą częstość występowania tych działań niepożądanych. U pacjentów stosujących diuretyki pętłowe częstości wynosiły 3,2% przy dawce 100 mg i 8,8% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 4,7% w grupie kontrolnej. U pacjentów z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl 30 do <60 mL/min częstości wynosiły 4,8% przy dawce 100 mg i 8,1% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częstości wynosiły 4,9% przy dawce 100 mg i 8,7% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

Hipoglikemia w terapii dodanej z insuliną lub sekretagogami insuliny

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

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

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

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

Zakażenia dróg moczowych

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

Złamanie kości

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Metformina

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

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

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i> Częstość	<i>Działanie niepożądane</i>
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo rzadko	kwasica mleczanowa, niedobór witaminy B ₁₂ ^a
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	

Bardzo często	objawy żołądkowo-jelitowe ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	rumień, świąd, pokrzywka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby

^a Podczas długoterminowego leczenia metforminą stwierdzano zmniejszone wchłanianie witaminy B₁₂, co bardzo rzadko może skutkować istotnym klinicznie niedoborem witaminy B₁₂ (np. niedokrwistość megaloblastyczna).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Kanagliflozyna

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

Metformina

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

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

biguanidów.

KANAGLIFLOZYNA

Transporter SGLT2, ulegający selektywnej ekspresji w kanalikach nerkowych, jest w głównej mierze odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne filtrowanej glukozy ze światła kanalików. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT2.

Poprzez hamowanie SGLT2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy (RT_G) i w ten sposób zwiększa UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi; zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2.

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

W badaniach fazy 3, podanie 300 mg kanagliflozyny przed posiłkiem skutkowało większym obniżeniem hiperglikemii poposiłkowej niż po dawce 100 mg raz na dobę. To działanie dawki 300 mg kanagliflozyny może częściowo wynikać z hamowania jelitowego SGLT1 (ważnego jelitowego transportera glukozy) związanego z przejściowym dużym stężeniem kanagliflozyny w świetle jelita przed wchłonięciem produktu leczniczego (kanagliflozyna jest słabym inhibitorem transportera SGLT1). Badania nie wykazały zaburzeń wchłaniania glukozy po podaniu kanagliflozyny.

METFORMINA

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

Metformina może wywierać działanie zmniejszające stężenie glukozy poprzez trzy mechanizmy:

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne kanagliflozyny

Po doustnych, pojedynczych lub wielokrotnych dawkach kanagliflozyny obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 zależne od dawki zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE. W badaniach fazy 1 u pacjentów z cukrzycą typu 2, stwierdzano maksymalne zahamowanie 24-godzinne średniego RT_G przy dawce dobowej 300 mg do około 4 mmol/l do 5 mmol/l (z wartości wyjściowych RT_G wynoszących około 13 mmol/L), co wskazuje na małe ryzyko wywołania hipoglikemii polekowej.

W tych badaniach fazy 1 zmniejszenie wartości RT_G prowadziło u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych zarówno dawką 100 mg i 300 mg kanagliflozyny raz na dobę do zwiększenia UGE w zakresie 77 g/dobę do 119 g/dobę; wartości UGE przekładają się na wydatek od 308 kcal/dobę do 476 kcal/dobę. Zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE utrzymywało się przez ponad 26-tygodni leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Zaobserwowano umiarkowane zwiększenie (zwykle < 400-500 ml) dobowej ilości moczu co po kilku dniach leczenia ulegało złagodzeniu. Wydalanie kwasu moczowego zwiększało się przemijająco pod wpływem kanagliflozyny (zwiększenie o 19% w porównaniu do wartości wyjściowych w dniu 1, a następnie złagodzenie do 6% w dniu 2 i 1% w dniu 13). Towarzyszyło temu utrzymujące się zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu o około 20%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

KANAGLIFLOZYNA

W sumie 10 285 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w 9 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzonych by ocenić wpływ kanagliflozyny na kontrolę glikemii, w tym 5151 pacjentów otrzymywało kanagliflozynę w skojarzeniu z metforminą. Podział etniczny pacjentów: 72% rasa biała, 16% azjaci, 4% rasa czarna i 8% inne grupy. 16% pacjentów należało do rasy latynoskiej. Około 58% stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wyniósł 59,6 lat (zakres 21 lat do 96 lat); 3082 pacjentów było w wieku ≥ 65 lat a 510 pacjentów w wieku ≥ 75 lat. 58% pacjentów miało indeks masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m².

Badania z kontrolą placebo

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

Tabela 3: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z kontrolą placebo^a

Podwójna terapia z metforminą (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina		Placebo + metformina
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	(N=183)
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,94	7,95	7,96
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,79	-0,94	-0,17
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	88,7	85,4	86,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-3,7	-4,2	-1,2

Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Potrójna terapia z metforminą i sulfonilomocznikiem (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina i sulfonilomocznik		Placebo + metformina i sulfonilomocznik
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	(N=156)
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,13	8,13	8,12
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,85	-1,06	-0,13
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	93,5	93,5	90,8
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,1	-2,6	-0,7
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapia dodana z insuliną^d (18 tygodni)			
	Kanagliflozyna + insulina		Placebo + insulina
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	(N=565)
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,33	8,27	8,20
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,63	-0,72	0,01
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	96,9	96,7	97,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,8	-2,3	0,1
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populacja z zamiarem leczenia (ang. Intent-to-treat, ITT) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

^b p<0,001 w porównaniu do placebo.

^c Nie dotyczy.

^d Kanagliflozyna w terapii dodanej z insuliną (z lub bez innych produktów leczniczych zmniejszających glikemię).

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

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

Tabela 4: Wyniki skuteczności z badań klinicznych kanagliflozyny podawanej dwa razy na dobę z kontrolą placebo^a

	kanagliflozyna		Placebo (N=93)
	50 mg dwa razy na dobę (N=93)	150 mg dwa razy na dobę (N=93)	
HbA _{1c} (%)			
Wyjściowe (średnia)	7.63	7.53	7.66

Zmiana z punktu wyjścia (dostosowana średnia)	-0,45	-0,61	-0,01
Różnica vs. placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	90,59	90,44	90,37
% zmiana z punktu wyjścia (dostosowana średnia)	-2,8	-3,2	-0,6
Różnica vs. placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Populacja z zamiarem leczenia (*ang. Intent-to-treat, ITT*) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu.

^b p<0,001 w porównaniu do placebo.

^c Nie dotyczy.

^d p=0,013 w porównaniu do placebo.

Badania z aktywną kontrolą

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

Tabela 5: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z aktywną kontrolą^a

Porównanie z glimepirydem w podwójnej terapii z metforminą (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna + metformina		Glimepiryd (miareczkowany) + metformina (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA _{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,78	7,79	7,83
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,82	-0,93	-0,81
Różnica vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA _{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Masa ciała			
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	86,8	86,6	86,6
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-4,2	-4,7	1,0
Zmiana vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Porównanie z sitagliptyną w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna 300 mg + metformina i sulfonilomocznik (N=377)		Sitagliptyna 100 mg + metformina i sulfonilomocznik (N=378)
HbA _{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,12		8,13

Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,03	-0,66
Różnica vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągnący HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Masa ciała		
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	87,6	89,6
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,5	0,3
Różnica vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Populacja ITT z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

^b p<0,05.

^c Nie dotyczy.

^d p<0,001.

Szczególne grupy pacjentów

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Stężenie glukozy na czczo

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

Stężenie glukozy po posiłku

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

Masa ciała

Kanagliflozyna w dawkach 100 mg i 300 mg raz na dobę w monoterapii i podwójnej lub potrójnej terapii dodanej wywoływała istotne statystycznie procentowe zmniejszenie wagi ciała po 26-tygodniach w porównaniu do placebo. W dwóch badaniach z aktywną kontrolą trwających 52-tygodnie porównujących kanagliflozynę z glimepirydem i sitagliptyną, stwierdzono trwałe i istotne statystycznie średnie zmniejszenie procentowe masy ciała dla kanagliflozyny w terapii dodanej z metforminą wynoszące odpowiednio -4,2% i -4,7% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg raz na dobę, w porównaniu ze skojarzeniem glimepirydu i metforminy (1,0%) i -2,5% dla kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem w porównaniu z sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (0,3%).

W podgrupie pacjentów (N=208) z badania z aktywną kontrolą terapii dwulekowej z metforminą, u których wykonano densytometrię (dual energy X-ray densitometry, DXA) i tomografię komputerową (TK) brzucha w celu oceny budowy ciała wykazano, że około dwie trzecie spadku masy ciała w

wyniku leczenia kanagliflozyną nastąpiła w wyniku utraty tłuszczu trzewnego i podskórnego w podobnych proporcjach. 211 pacjentów z badania klinicznego przeprowadzonego u starszych pacjentów uczestniczyło w analizie densytometrycznej składu ciała - DXA. Wykazała ona, że około 2/3 utraty masy ciała związanej z leczeniem kanagliflozyną była w wyniku utraty masy tłuszczowej w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono istotnych zmian gęstości kości w strefach beleczkowej i korowej.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

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

Ciepłota krwi

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

Pacjenci z wyjściową $HbA_{1c} > 10\%$ do $\leq 12\%$

W analizie pacjentów z wyjściowym $HbA_{1c} > 10\%$ do $\leq 12\%$ stosujących kanagliflozynę w monoterapii stwierdzono zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowych HbA_{1c} (niedostosowanych do placebo) o odpowiednio -2,13% i -2,56% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg raz na dobę.

METFORMINA

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

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszelkich powikłań związanych z cukrzycą, w grupie metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z leczeniem samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu związanego z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

Dzieci i młodzież

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

dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

VOKANAMET

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

Podawanie produktu Vokanamet 150 mg/1000 mg z jedzeniem nie zmieniało całkowitej ekspozycji na kanagliflozynę. Nie zmieniała się także AUC metforminy; jednakże, średnie szczytowe stężenie metforminy w osoczu zmniejszyło się o 16% gdy produkt był podawany z jedzeniem.

Stwierdzono opóźnienie czasu osiągnięcia stężenia maksymalnego obu składników (2 godz. dla kanagliflozyny i 1 godz. dla metforminy), gdy produkt był podawany z jedzeniem. Nasilenie tych zmian nie ma jednak znaczenia klinicznego. Ponieważ przyjmowanie metforminy z jedzeniem jest korzystne ze względu na zmniejszenie częstości żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych, zaleca się by przyjmować produkt Vokanamet razem z pokarmem w celu zmniejszenia nietolerancji żołądkowo-jelitowych związanych z metforminą.

KANAGLIFLOZYNA

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji kanagliflozyny (V_d) w stanie stacjonarnym po pojedynczej dawce dożylniej zdrowym osobnikom wynosi 119 l, co wskazuje na znaczną dystrybucję tkankową. Kanagliflozyna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (99%), głównie z albuminami. Wiązanie z białkami nie zależy od stężenia kanagliflozyny w osoczu. Wiązanie z białkami osocza nie jest istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm

O-glukuronidacja jest głównym szlakiem metabolicznym eliminacji kanagliflozyny, która jest głównie sprzężana z kwasem glukuronowym przy udziale UGT1A9 i UGT2B4 do dwóch nieczynnych O-glukuronowych metabolitów. Metabolizm kanagliflozyny u ludzi przy udziale CYP3A4 (oksydacja) jest minimalny (około 7%).

W badaniach *in vitro* kanagliflozyna w stężeniach ponadterapeutycznych nie hamowała cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ani nie indukowała CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. Nie stwierdzono w warunkach

in vivo istotnego klinicznie wpływu na CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Hemodializa usuwała kanagliflozynę w nieznacznym stopniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Nie uważa się by te zmiany miały znaczenie kliniczne.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65)

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

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki kanagliflozyny u dzieci i młodzieży.

Inne szczególne grupy pacjentów

Farmakogenetyka

Oba enzymy UGT1A9 i UGT2B4 podlegają polimorfizmowi genetycznemu. W zbiorczej analizie danych klinicznych, u nosicieli alleli UGT1A9*1/*3 i UGT2B4*2/*2 stwierdzono zwiększenie AUC kanagliflozyny odpowiednio o 26% i 18%. Nie przypuszcza się by to zwiększenie ekspozycji kanagliflozyny miało znaczenie kliniczne. Wpływ bycia homozygotą (UGT1A9*3/*3, częstość

<0,1%) jest prawdopodobnie bardziej zaznaczony, lecz nie był on badany.

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

METFORMINA

Wchłanianie

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

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

Po podaniu zazwyczaj stosowanych dawek i schematów dawkowania metforminy stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 24-48 h i zazwyczaj wynoszą mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych, C_{max} nie przekraczało 5 µg/ml, nawet po podaniu maksymalnych dawek.

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

Dystrybucja

Metformina w znikomym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Szczytowe stężenie we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje w podobnym czasie. Czerwone krwinki są najprawdopodobniej drugim kompartmentem dystrybucji. Średnie wartości V_d wahały się od 63 do 276 litrów.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Dzieci i młodzież

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

Dawki wielokrotne: dostępne są dane tylko z jednego badania. Po podawaniu dzieciom powtarzalnych dawek 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, maksymalne C_{max} i AUC_{0-t} zmniejszyły się odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu do dorosłych diabetyków, którzy otrzymywali dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Nie ma to znaczenia klinicznego, gdy dawkowanie jest indywidualnie

dostosowywane pod kontrolą glikemii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kanagliflozyna

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

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

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

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

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

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

Metformina

Badania przedkliniczne oparte na konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, kancerogenności i toksycznego wpływu na rozród nie wykazały niebezpieczeństwa stosowania u ludzi.

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

Kanagliflozyna/Metformina

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

150 mg/850 mg
Makrogol (3350)
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE zabezpieczona i zabezpieczona przed otwarciem przez dzieci z pochłaniaczem wilgoci.
Butelki zawierające 20 i 60 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań:

1 x 20 powlekanych tabletek.

1 x 60 powlekanych tabletek.

180 (3 x 60) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vokanamet 150 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Pacjenci z niewystarczającą kontrolą glikemii przyjmujący maksymalną tolerowaną dawkę metforminy

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących metforminę, zalecana początkowa dawka produktu Vokanamet powinna dostarczyć dawkę 50 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę plus dawkę metforminy aktualnie przyjmowaną lub najbliższą odpowiednią dawkę terapeutyczną.

U pacjentów tolerujących produkt Vokanamet zawierający 50 mg kanagliflozyny, którzy wymagają lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę produktu Vokanamet do zawierającego 150 mg kanagliflozyny dwa razy na dobę (patrz poniżej oraz punkt 4.4).

Pacjenci zmieniający leczenie z oddzielnych tabletek z kanagliflozyną i metforminą

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

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

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

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

Gdy produkt Vokanamet jest stosowany w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. z sulfonilomocznikiem, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (*ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR*) od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² lub klirensiem kreatyniny (CrCl) od 60 ml/min do < 90 ml/min nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Nie należy stosować produktu leczniczego Vokanamet u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 60$ ml/min/1,73m² lub $CrCl < 60$ ml/min) ze względu na substancję czynną metforminę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne

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

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności nerek (pacjenci z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl < 60 \text{ ml/min}$), (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Stany ostre, które mogą zaburzać czynność nerek, takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs (patrz punkt 4.4).
- Ostra lub przewlekła choroba, która może być przyczyną niedotlenienia tkanek, taka jak: niewydolność serca lub układu oddechowego, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.
- Zaburzenia czynności wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm (patrz punkty 4.2 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest bardzo rzadkim, ale poważnym powikłaniem metabolicznym występującym w wyniku kumulacji metforminy. Zgłaszane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą wystąpiły głównie u pacjentów z cukrzycą i ze znaczącą niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszać poprzez jednoczesną ocenę pozostałych czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza (kwasica ketonowa), długotrwałe głodzenie, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby oraz inne stany związane z niedotlenieniem.

Rozpoznanie

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

Następnie mogą wystąpić: duszność związana z kwasicą, ból brzucha, hipotermia i śpiączka.

Wśród wskaźników laboratoryjnych wymienia się obniżony odczyn pH krwi, stężenie mleczanów w osoczu przekraczające 5 mmol/l oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku stężenia mleczanów do pirogronianów. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać podawanie produktu leczniczego, a pacjent powinien być natychmiast hospitalizowany (patrz punkt 4.9). Należy poinformować pacjentów o ryzyku oraz objawach kwasicy mleczanowej.

Czynność nerek

Metformina jest wydalana przez nerki, a kumulacja metforminy może indukować kwasicę mleczanową i dlatego należy regularnie monitorować $eGFR$ lub klirens kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia a następnie regularnie:

- co najmniej raz na rok u pacjentów z prawidłową czynnością nerek
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów z eGFR (klirensem kreatyniny) mieszczącym się w dolnej granicy normy oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku są częste i bezobjawowe.

Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. rozpoczynając leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi bądź rozpoczynając podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Podawanie środków kontrastujących zawierających jod

Donaczyniowe podawanie środków kontrastujących zawierających jod w badaniach radiologicznych, może prowadzić do niewydolności nerek. To może indukować kumulację metforminy, która może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej. Vokanamet należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie nim można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

Produkt leczniczy Vokanamet zawiera metforminę i dlatego jego stosowanie należy przerwać na 48 godzin przed planowaną operacją w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym, a leczenia nie należy wznowiać wcześniej niż po upływie 48 godzin od zabiegu lub wznowienia żywienia doustnego i stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa.

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

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi indukowane kanagliflozyną może stanowić ryzyko, pacjentów z chorobami układu sercowonaczyniowego, pacjentów stosujących leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie, pacjentów stosujących diuretyki lub pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

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

Należy doradzić pacjentom by zgłaszali objawy nadmiernej utraty płynów.

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

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2, w tym kanagliflozyny zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek kanagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

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

Należy natychmiast przerwać leczenie kanagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

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

Przed rozpoczęciem leczenia kanagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej.

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

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

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

Zwiększony poziom hematokrytu

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

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Grzybicze zakażenia narządów płciowych

W badaniach klinicznych stwierdzano u kobiet kandydozę sromu i pochwy oraz u mężczyzn zapalenie

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

Niewydolność serca

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

Badania laboratoryjne moczu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

KANAGLIFLOZYNA

Interakcje farmakodynamiczne

Diuretyki

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

Nie zaleca się stosowania kanagliflozyny u pacjentów stosujących diuretyki pętlowe.

Insulina i sekretagogi insuliny

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

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na kanagliflozynę

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

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

Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie induktorów enzymów UGT i białek transportowych w

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

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

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

Wpływ kanagliflozyny na inne produkty lecznicze

Digoksyna

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

Dabigatran

Nie badano wpływu podawania kanagliflozyny (słabego inhibitora P-gp) na eteksylat dabigatranu (substratu P-gp). Gdy dabigatran podawany jest w skojarzeniu z kanagliflozyną, należy obserwować pacjentów (czy nie występują u nich krwawienia lub anemia), gdyż stężenie dabigatranu może zwiększać się w obecności kanagliflozyny.

Symwastatyna

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

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

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

Lek/wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

test 1,5-AG

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

METFORMINA

Skojarzenia leków niezalecane

Alkohol

Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej jest zwiększone w przypadku ostrego zatrucia alkoholem

(szczególnie w przypadku głodzenia, niedożywienia lub niewydolności wątroby), ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy w produkcie Vokanamet (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożywania alkoholu i przyjmowania produktów leczniczych zawierających alkohol.

Środki kontrastowe zawierające jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, powodując kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Produkt Vokanamet należy odstawić przed badaniem lub w czasie badania. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od badania i jedynie po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa. (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze o właściwościach kationowych

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

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności dotyczących stosowania

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

Nie należy stosować produktu Vokanamet podczas karmienia piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

KANAGLIFLOZYNA

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny oceniano u 10285 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym u 5151 pacjentów leczonych kanagliflozyną w skojarzeniu z metforminą. Ponadto przeprowadzono 18-tygodniowe podwójnie ślepe badanie fazy II z kontrolą placebo, z dawkowaniem dwa razy na dobę (kanagliflozyna w dawce 50 mg lub 150 mg, jako terapia dodana do metforminy w dawce 500 mg) u 279 pacjentów, z których 186 leczono kanagliflozyną jako terapię dodaną do metforminy.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1: Lista działań niepożądanych (MedDRA) z badań z kontrolą placebo^a i po w prowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	

Bardzo często	hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonylomocznikiem
Niezbyt często	odwodnienie*
Rzadko	cukrzycowa kwasica ketonowa**
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	zawroty głowy po zmianie pozycji ciała*, omdlenie*
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	zaparcie, pragnienie ^b , nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	wysypka ^c , pokrzywka
Nieznana	obrzek naczynioruchowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	złamania kości ^e
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	wielomocz lub częstomocz ^f , zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu)
Niezbyt często	niewydolność nerek (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo często	kandydoza sromu i pochwy ^g
Często	zapalenie żołądki i (lub) napletka prącia ^h
Badania diagnostyczne	
Często	dyslipidemia ⁱ , zwiększony hematokryt ^g
Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^{g,k} , zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^{g,l} , zwiększenie stężenia potasu we krwi ^{g,m} , zwiększenie stężenia fosforanów we krwi ⁿ

* Związane z nadmierną utratą płynów; patrz punkt 4.4.

** Patrz punkt 4.4.

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

^b Pragnienie obejmuje terminy: pragnienie, suchość w ustach i polidypsję.

^c Wysypka obejmuje terminy: wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa i wysypka pęcherzykowa.

^d Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu kanagliflozyny do obrotu.

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

^f Wielomocz i częstomocz obejmuje terminy: wielomocz, częstomocz, nagła potrzeba oddawania moczu, moczenie nocne i zwiększona ilość moczu.

^g Kandydoza sromu i pochwy obejmuje terminy: kandydoza sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zakażenie pochwy, zapalenie sromu i zakażenie grzybicze narządów płciowych.

^h Zapalenie żołądki i (lub) lub napletka prącia obejmuje terminy: zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka prącia, zapalenie żołądki drożdżakowe i zakażenie grzybicze narządów płciowych.

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

- ^j Średnie zmiany z wartości wyjściowych dla hematokrytu wyniosły odpowiednio 2,4% i 2,5% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,0% dla placebo.
- ^k Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych kreatyniny wyniosły odpowiednio 2,8% i 4,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5 % dla placebo.
- ^l Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych BUN wyniosły odpowiednio 17,1% i 18,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 2,7% dla placebo.
- ^m Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia potasu we krwi wyniosły odpowiednio 0,5% i 1,0% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 0,6% dla placebo.
- ⁿ Średnie procentowe zmiany z wartości wyjściowych stężenia fosforanów we krwi wyniosły odpowiednio 3,6% i 5,1% dla kanagliflozyny 100 mg i 300 mg w porównaniu do 1,5% dla placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów

W zbiorczej analizie czterech 26-tygodniowych badań z kontrolą placebo częstość wszystkich działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, odwodnienie i omdlenia) wyniosła 1,2% przy dawce 100 mg, 1,3% przy dawce 300 mg kanagliflozyny oraz 1,1% dla placebo. Częstość działań niepożądanych podczas leczenia kanagliflozyną w dwóch badaniach z aktywną kontrolą była podobna do komparatorów.

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

W celu oceny czynników ryzyka tych działań niepożądanych przeprowadzono większą zbiorczą analizę (n=9439) pacjentów z ośmiu kontrolowanych badań 3 fazy obejmujących obie dawki kanagliflozyny. W tej zbiorczej analizie pacjenci stosujący diuretyki pętlowe, pacjenci z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² i pacjenci w wieku ≥ 75 lat mieli zasadniczo większą częstość występowania tych działań niepożądanych. U pacjentów stosujących diuretyki pętlowe częstości wynosiły 3,2% przy dawce 100 mg i 8,8% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 4,7% w grupie kontrolnej. U pacjentów z wyjściowym eGFR od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl 30 do <60 mL/min częstości wynosiły 4,8% przy dawce 100 mg i 8,1% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częstości wynosiły 4,9% przy dawce 100 mg i 8,7% przy dawce 300 mg kanagliflozyny w porównaniu do 2,6% w grupie kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

Hipoglikemia w terapii dodanej z insuliną lub sekretagogami insuliny

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

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Kandydoza sromu i pochwy (w tym zapalenie sromu i pochwy i zakażenie grzybicze sromu i pochwy) stwierdzano u odpowiednio 10,4% i 11,4% kobiet leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę, w porównaniu z 3,2% dla placebo. Większość przypadków kandydozy

sromu i pochwy wystąpiło w trakcie pierwszych czterech miesięcy leczenia kanagliflozyną. U kobiet przyjmujących kanagliflozynę, 2,3% miało więcej niż jedną infekcję. Generalnie 0,7% wszystkich kobiet odstawiło kanagliflozynę z powodu kandydozy sromu i pochwy (patrz punkt 4.4).

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

Zakażenia dróg moczowych

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

Złamania kości

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Metformina

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

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

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

Bardzo rzadko	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby
---------------	---

^a Podczas długoterminowego leczenia metforminą stwierdzano zmniejszone wchłanianie witaminy B₁₂, co bardzo rzadko może skutkować istotnym klinicznie niedoborem witaminy B₁₂ (np. niedokrwistość megaloblastyczna).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Kanagliflozyna

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

Metformina

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

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

KANAGLIFLOZYNA

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

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

W badaniach fazy 3, podanie 300 mg kanagliflozyny przed posiłkiem skutkowało większym obniżeniem hiperglikemii poposiłkowej niż po dawce 100 mg raz na dobę. To działanie dawki 300 mg kanagliflozyny może częściowo wynikać z hamowania jelitowego SGLT1 (ważnego jelitowego transportera glukozy) związanego z przejściowym dużym stężeniem kanagliflozyny w świetle jelita przed wchłonięciem produktu leczniczego (kanagliflozyna jest słabym inhibitorem transportera SGLT1). Badania nie wykazały zaburzeń wchłaniania glukozy po podaniu kanagliflozyny.

METFORMINA

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

Metformina może wywierać działanie zmniejszające stężenie glukozy poprzez trzy mechanizmy:

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne kanagliflozyny

Po doustnych, pojedynczych lub wielokrotnych dawkach kanagliflozyny obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 zależne od dawki zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE. W badaniach fazy 1 u pacjentów z cukrzycą typu 2, stwierdzano maksymalne zahamowanie 24-godzinne średniego RT_G przy dawce dobowej 300 mg do około 4 mmol/l do 5 mmol/l (z wartości wyjściowych RT_G wynoszących około 13 mmol/L), co wskazuje na małe ryzyko wywołania hipoglikemii polekowej. W tych badaniach fazy 1 zmniejszenie wartości RT_G prowadziło u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych zarówno dawką 100 mg i 300 mg kanagliflozyny raz na dobę do zwiększenia UGE w

zakresie 77 g/dobę do 119 g/dobę; wartości UGE przekładają się na wydatek od 308 kcal/dobę do 476 kcal/dobę. Zmniejszenie RT_G i zwiększenie UGE utrzymywało się przez ponad 26-tygodni leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Zaobserwowano umiarkowane zwiększenie (zwykle < 400-500 ml) dobowej ilości moczu co po kilku dniach leczenia ulegało złagodzeniu. Wydalanie kwasu moczowego zwiększało się przemijająco pod wpływem kanagliflozyny (zwiększenie o 19% w porównaniu do wartości wyjściowych w dniu 1, a następnie złagodzenie do 6% w dniu 2 i 1% w dniu 13). Towarzyszyło temu utrzymujące się zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu o około 20%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

KANAGLIFLOZYNA

W sumie 10 285 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w 9 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzonych by ocenić wpływ kanagliflozyny na kontrolę glikemii, w tym 5151 pacjentów otrzymywało kanagliflozynę w skojarzeniu z metforminą. Podział etniczny pacjentów: 72% rasa biała, 16% azjaci, 4% rasa czarna i 8% inne grupy. 16% pacjentów należało do rasy latynoskiej. Około 58% stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wyniósł 59,6 lat (zakres 21 lat do 96 lat); 3082 pacjentów było w wieku ≥ 65 lat a 510 pacjentów w wieku ≥ 75 lat. 58% pacjentów miało indeks masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m².

Badania z kontrolą placebo

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

Tabela 3: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z kontrolą placebo^a

Podwójna terapia z metforminą (26 tygodni)			
	Kanagliflozyna + metformina		Placebo + metformina
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	(N=183)
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,94	7,95	7,96
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,79	-0,94	-0,17
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	88,7	85,4	86,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-3,7	-4,2	-1,2
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Potrójna terapia z metforminą i sulfonilomocznikiem (26 tygodni)			

	Kanagliflozyna + metformina i sulfonylomocznik		Placebo + metformina i sulfonylomocznik (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,13	8,13	8,12
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,85	-1,06	-0,13
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	93,5	93,5	90,8
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,1	-2,6	-0,7
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Terapia dodana z insuliną^d (18 tygodni)			
	Kanagliflozyna + insulina		Placebo + insulina (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,33	8,27	8,20
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,63	-0,72	0,01
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	96,9	96,7	97,7
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,8	-2,3	0,1
Różnica vs placebo (dostosowana średnia) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populacja z zamiarem leczenia (ang. Intent-to-treat, ITT) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

^b p<0,001 w porównaniu do placebo.

^c Nie dotyczy.

^d Kanagliflozyna w terapii dodanej z insuliną (z lub bez innych produktów leczniczych zmniejszających glikemię).

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

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

Tabela 4: Wyniki skuteczności z badań klinicznych kanagliflozyny podawanej dwa razy na dobę z kontrolą placebo^a

	kanagliflozyna		Placebo (N=93)
	50 mg dwa razy na dobę (N=93)	150 mg dwa razy na dobę (N=93)	
HbA _{1c} (%)			
Wyjściowe (średnia)	7,63	7,53	7,66
Zmiana z punktu wyjścia (dostosowana średnia)	-0,45	-0,61	-0,01

Różnica vs. placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Masa ciała			
Wyjściowa (średnia) w kg	90,59	90,44	90,37
% zmiana z punktu wyjścia (dostosowana średnia)	-2,8	-3,2	-0,6
Różnica vs. placebo (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Populacja z zamiarem leczenia (*ang. Intent-to-treat, ITT*) z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu.

^b p<0,001 w porównaniu do placebo.

^c Nie dotyczy.

^d p=0,013 w porównaniu do placebo.

Badania z aktywną kontrolą

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

Tabela 5: Wyniki skuteczności z badań klinicznych z aktywną kontrolą^a

Porównanie z glimepirydem w podwójnej terapii z metforminą (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna + metformina		Glimepiryd (miareczkowany) + metformina (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA _{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	7,78	7,79	7,83
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-0,82	-0,93	-0,81
Różnica vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągający HbA _{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Masa ciała			
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	86,8	86,6	86,6
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-4,2	-4,7	1,0
Zmiana vs glimepiryd (dostosowana średnia) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Porównanie z sitagliptyną w potrójnej terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem (52 tygodnie)			
	Kanagliflozyna 300 mg + metformina i sulfonilomocznik (N=377)		Sitagliptyna 100 mg + metformina i sulfonilomocznik (N=378)
HbA _{1c} (%)			
Wartości wyjściowe (średnia)	8,12		8,13
Zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-1,03		-0,66

Różnica vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c
Pacjenci (%) osiągnący HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Masa ciała		
Wartości wyjściowe (średnia) w kg	87,6	89,6
% zmiana z wartości wyjściowych (dostosowana średnia)	-2,5	0,3
Różnica vs sitagliptyna (dostosowana średnia) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c

^a Populacja ITT z zastosowaniem ostatniej obserwacji w badaniu przed glikemicznym leczeniem ratunkowym.

^b p<0,05.

^c Nie dotyczy.

^d p<0,001.

Szczególne grupy pacjentów

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Stężenie glukozy na czczo

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

Stężenie glukozy po posiłku

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

Masa ciała

Kanagliflozyna w dawkach 100 mg i 300 mg raz na dobę w monoterapii i podwójnej lub potrójnej terapii dodanej wywoływała istotne statystycznie procentowe zmniejszenie wagi ciała po 26-tygodniach w porównaniu do placebo. W dwóch badaniach z aktywną kontrolą trwających 52-tygodnie porównujących kanagliflozynę z glibepirydem i sitagliptyną, stwierdzono trwałe i istotne statystycznie średnie zmniejszenie procentowe masy ciała dla kanagliflozyny w terapii dodanej z metforminą wynoszące odpowiednio -4,2% i -4,7% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg raz na dobę, w porównaniu ze skojarzeniem glibepirydu i metforminy (1,0%) i -2,5% dla kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem w porównaniu z sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (0,3%).

W podgrupie pacjentów (N=208) z badania z aktywną kontrolą terapii dwulekowej z metforminą, u których wykonano densytometrię (dual energy X-ray densitometry, DXA) i tomografię komputerową (TK) brzucha w celu oceny budowy ciała wykazano, że około dwie trzecie spadku masy ciała w wyniku leczenia kanagliflozyną nastąpiła w wyniku utraty tłuszczu trzewnego i podskórnego w podobnych proporcjach. 211 pacjentów z badania klinicznego przeprowadzonego u starszych

pacjentów uczestniczyło w analizie densytometrycznej składu ciała - DXA. Wykazała ona, że około 2/3 utraty masy ciała związanej z leczeniem kanagliflozyną była w wyniku utraty masy tłuszczowej w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono istotnych zmian gęstości kości w strefach beleczkowej i korowej.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

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

Ciepłota krwi

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

Pacjenci z wyjściową $HbA_{1c} > 10\%$ do $\leq 12\%$

W analizie pacjentów z wyjściowym $HbA_{1c} > 10\%$ do $\leq 12\%$ stosujących kanagliflozynę w monoterapii stwierdzono zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowych HbA_{1c} (niedostosowanych do placebo) o odpowiednio -2,13% i -2,56% dla kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg raz na dobę.

METFORMINA

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

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszelkich powikłań związanych z cukrzycą, w grupie metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z leczeniem samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu związanego z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

VOKANAMET

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

Podawanie produktu Vokanamet 150 mg/1000 mg z jedzeniem nie zmieniało całkowitej ekspozycji na kanagliflozynę. Nie zmieniała się także AUC metforminy; jednakże, średnie szczytowe stężenie metforminy w osoczu zmniejszyło się o 16% gdy produkt był podawany z jedzeniem.

Stwierdzono opóźnienie czasu osiągnięcia stężenia maksymalnego obu składników (2 godz. dla kanagliflozyny i 1 godz. dla metforminy), gdy produkt był podawany z jedzeniem. Nasilenie tych zmian nie ma jednak znaczenia klinicznego. Ponieważ przyjmowanie metforminy z jedzeniem jest korzystne ze względu na zmniejszenie częstości żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych, zaleca się by przyjmować produkt Vokanamet razem z pokarmem w celu zmniejszenia nietolerancji żołądkowo-jelitowych związanych z metforminą.

KANAGLIFLOZYNA

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

Kanagliflozyna nie wykazuje zależności od czasu farmakokinetyki i kumuluje się w osoczu w maksymalnie 36% po dawkach wielokrotnych 100 mg i 300 mg.

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji kanagliflozyny (V_d) w stanie stacjonarnym po pojedynczej dawce dożyłnej zdrowym osobnikom wynosi 119 l, co wskazuje na znaczną dystrybucję tkankową. Kanagliflozyna wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (99%), głównie z albuminami. Wiązanie z białkami nie zależy od stężenia kanagliflozyny w osoczu. Wiązanie z białkami osocza nie jest istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm

O-glukuronidacja jest głównym szlakiem metabolicznym eliminacji kanagliflozyny, która jest głównie sprzęgana z kwasem glukuronowym przy udziale UGT1A9 i UGT2B4 do dwóch nieczynnych O-glukuronowych metabolitów. Metabolizm kanagliflozyny u ludzi przy udziale CYP3A4 (oksydacja) jest minimalny (około 7%).

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

Eliminacja

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Hemodializa usuwała kanagliflozynę w nieznacznym stopniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Nie uważa się by te zmiany miały znaczenie kliniczne.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65)

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

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki kanagliflozyny u dzieci i młodzieży.

Inne szczególne grupy pacjentów

Farmakogenetyka

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

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

METFORMINA

Wchłanianie

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

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

Po podaniu zazwyczaj stosowanych dawek i schematów dawkowania metforminy stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 24-48 h i zazwyczaj wynoszą mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych, C_{max} nie przekraczało 5 µg/ml, nawet po podaniu maksymalnych dawek.

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

Dystrybucja

Metformina w znikomym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Szczytowe stężenie we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje w podobnym czasie. Czerwone krwinki są najprawdopodobniej drugim kompartmentem dystrybucji. Średnie wartości V_d wahały się od 63 do 276 litrów.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Dzieci i młodzież

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

Dawki wielokrotne: dostępne są dane tylko z jednego badania. Po podawaniu dzieciom powtarzalnych dawek 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, maksymalne C_{max} i AUC_{0-t} zmniejszyły się odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu do dorosłych diabetyków, którzy otrzymywali dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Nie ma to znaczenia klinicznego, gdy dawkowanie jest indywidualnie dostosowywane pod kontrolą glikemii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kanagliflozyna

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

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

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

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

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

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

Metformina

Badania przedkliniczne oparte na konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, kancerogenności i

toksycznego wpływu na rozród nie wykazały niebezpieczeństwa stosowania u ludzi.

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

Kanagliflozyna/Metformina

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromelozą
Kroscarmelozą sodową
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

150 mg/1000 mg
Makrogol (3350)
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Butelki zawierające 20 i 60 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań:

1 x 20 powlekanych tabletek.

1 x 60 powlekanych tabletek.

180 (3 x 60) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/918/010 (20 tabletek)
EU/1/14/918/011 (60 tabletek)
EU/1/14/918/012 (180 tabletek)

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

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

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

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

20 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1000 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

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

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

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

20 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA (opakowanie zbiorcze)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

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

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

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

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

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

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

kanagliflozyna/chlorowodorek metforminy

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

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

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

Spis treści ulotki

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

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

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

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

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

Co to jest cukrzyca typu 2?

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

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vokanamet

Kiedy nie przyjmować leku Vokanamet

- jeśli pacjent ma uczulenie na kanagliflozynę, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma chorobę nerek lub wątroby;
- jeśli pacjent ma ciężkie zakażenie;
- jeśli pacjent jest silnie odwodniony (utracił dużo wody z organizmu), np. z powodu długotrwałej lub ostrej biegunki, lub silnych wymiotów;
- jeśli pacjent ma śpiączkę cukrzycową;
- jeśli pacjent ma cukrzycową kwasicę ketonową (powikłanie cukrzycy z wysokim stężeniem cukru, szybką utratą masy ciała, nudnościami lub wymiotami);
- jeśli pacjent w ostatnim czasie miał zawał serca lub jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca bądź ciężkie zaburzenia krążenia krwi takie jak wstrząs lub problemy z oddychaniem;
- jeśli pacjent spożywa nadmierne ilości alkoholu (zarówno codziennie jak i od czasu do czasu);
- jeśli pacjent ma lub miał ostatnio niewydolność serca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy omówić z lekarzem.

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

- co pacjent może zrobić by zapobiec odwodnieniu
- jeśli pacjent ma cukrzycę typu 1 (organizm pacjenta nie produkuje insuliny). Lek Vokanamet nie powinien być stosowany w tym stanie;
- jeśli u pacjenta wystąpi szybka utrata masy ciała, nudności lub wymioty, ból brzucha, silne pragnienie, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem. Objawy te mogą świadczyć o „cukrzycowej kwasicy ketonowej” – powikłaniu cukrzycy wynikającym ze zwiększonego stężenia „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, co stwierdza się w badaniach. Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może zwiększać się w razie długotrwałego postu, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby.
- jeśli pacjent miał kiedykolwiek ciężką chorobę serca lub przeszedł udar mózgu;
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie tętnicze (leki przeciwnadciśnieniowe) lub miał kiedykolwiek niskie ciśnienie tętnicze (hipotensja). Więcej informacji podano poniżej, „Inne leki i Vokanamet”.

Kontrola czynności nerek

Praca nerek będzie kontrolowana badaniami krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia.

Kontrola działań niepożądanych

Kwasica mleczanowa jest niebezpiecznym stanem i musi być leczona w szpitalu. Jeśli u pacjenta wystąpią niektóre z objawów kwasicy mleczanowej, które obejmują nudności lub wymioty, ból brzucha, znaczne osłabienie, skurcze mięśni, niewyjaśniony spadek masy ciała, przyspieszony oddech, uczucie zimna lub dyskomfort, **należy natychmiast przerwać przyjmowanie leku Vokanamet i skontaktować się z lekarzem lub niezwłocznie udać się do najbliższego szpitala.** Patrz punkt 4.

Zabiegi operacyjne i badania rentgenowskie

Należy powiedzieć lekarzowi że przyjmuje się lek Vokanamet jeśli pacjent będzie miał:

- zabieg operacyjny w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Może wystąpić konieczność przerwania stosowania leku Vokanamet na kilka dni przed i po zabiegu.
- badanie rentgenowskie z wstrzykiwanym kontrastem. Będzie konieczne przerwanie stosowania leku Vokanamet przed, w czasie badania i przez 2 dni po badaniu. Przed wznowieniem

przyjmowania leku Vokanamet, będzie zbadana czynność nerek.

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

Głukoza w moczu

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

Dzieci i młodzież

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

Vokanamet a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek ten może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie tego leku.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- insulina lub sulfonilomocznik (np. glimepiryd lub glipizyd) dla pacjentów chorych na cukrzycę – lekarz może zalecić zmniejszenie dawek innych leków, aby zapobiec wystąpieniu zbyt małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii);
- leki przeciwnadciśnieniowe w tym diuretyki (pomagające usunąć nadmiar wody z organizmu), gdyż ten lek może także zmniejszać ciśnienie krwi poprzez zmniejszenie nadmiaru wody w organizmie. Możliwe objawy nadmiernej utraty płynów wymieniono w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” („Odwodnienie”);
- ziele dziurawca zwyczajnego (lek ziołowy stosowany w depresji);
- karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital (leki przeciwdrgawkowe);
- efawirenz lub rytonawir (stosowane w leczeniu zakażeń HIV);
- ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy);
- cholestyramina (lek zmniejszający ilość cholesterolu we krwi); Patrz punkt 3, „Stosowanie leku”;
- digoksyna lub digitoksyna (leki nasercowe). Może być konieczne sprawdzanie stężeń tych leków we krwi, jeśli jednocześnie jest przyjmowany lek Vokanamet;
- dabigatran (lek zmniejszający gęstość krwi i ryzyko powstawania skrzepów);
- leki zawierające alkohol. Patrz punkt „Stosowanie leku Vokanamet z alkoholem”;
- środki kontrastowe zawierające jod (środki używane podczas rentgenowskich zabiegów diagnostycznych). Patrz punkt „Zabiegi operacyjne i badania rentgenowskie”;
- cymetydyna (lek stosowany w dolegliwościach żołądkowych);
- kortykosteroidy (stosowane w leczeniu różnych stanów takich jak ciężki stan zapalny skóry lub astma) podawane doustnie, dożylnie lub wziewnie;
- beta-2 agoniści (takie jak salbutamol lub terbutalina) stosowane w leczeniu astmy.

Stosowanie leku Vokanamet z alkoholem

Podczas stosowania leku Vokanamet należy unikać spożywania dużych ilości alkoholu, lub leków zawierających alkohol. Duże ilości alkoholu mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej. Jest to bardziej prawdopodobne, gdy pacjent jest na czczo, jest niedożywiony lub ma zaburzenia czynności wątroby. Patrz punkt „Kontrola działań niepożądanych” i punkt 4.

Ciąża i karmienie piersią

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

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

3. Jak przyjmować lek Vokanamet

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

Ile leku zażywać

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

Stosowanie leku

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

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

Dieta i ćwiczenia

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vokanamet

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

Pominięcie przyjęcia leku Vokanamet

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

Przerwanie przyjmowania leku Vokanamet

Stężenie cukru we krwi może się zwiększyć po odstawieniu leku.

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez porozumienia z lekarzem.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

Kwasica mleczanowa (bardzo rzadko, może wystąpić u mniej niż 1 na 10000 osób)

- zbyt dużo kwasu mlekowego we krwi (kwasica mleczanowa). Zdarza się to częściej u osób z zaburzeniami czynności nerek. Kwasicę mleczanową może również spowodować nadmierne spożycie alkoholu lub dłuższe głodzenie.

Możliwe objawy kwasicy mleczanowej są następujące:

- nudności, wymioty
- ból brzucha
- znaczne osłabienie
- skurcze mięśni
- niewyjaśniony spadek masy ciała
- przyspieszony oddech
- uczucie zimna lub dyskomfort.

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

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

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

Możliwe objawy odwodnienia są następujące:

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

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

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

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

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

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

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

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

- Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia) – podczas stosowania tego leku z insuliną lub sulfonilomocznikiem (np. glimepiryd lub glipizyd).
Możliwe objawy małego stężenia cukru we krwi:
 - zaburzenia widzenia,
 - mrowienie ust,
 - drżenie, pocenie się, błądliwość skóry,
 - zmiany nastroju, uczucie niepokoju, lub splątania.

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

Inne działania niepożądane podczas przyjmowania samej kanagliflozyny:

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

- zakażenie drożdżakowe pochwy.

Często (może wystąpić u 1 na 10 pacjentów)

- wysypka lub zaczerwienienie penisa lub napletka (zakażenie drożdżakowe),
- zakażenia dróg moczowych,
- zmiany w oddawaniu moczu (w tym nadmierne wydalenie moczu lub potrzeba częstszego oddawania moczu, nagła potrzeba oddania moczu, moczenie nocne),
- zaparcie,
- pragnienie,
- nudności,
- zmiany stężeń cholesterolu, zwiększenie liczby czerwonych krwinek (hematokrytu) w badaniach krwi.

Niezbędnie często (może wystąpić u 1 na 100 pacjentów)

- wysypka lub zaczerwienienie skóry ze świądem i grudkami lub pęcherzykami,
- pokrzywka,
- zmiany w badaniach krwi związane z czynnością nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny lub mocznika) lub zwiększenie stężenia potasu,
- zmiany w badaniach krwi wykazujące zwiększone stężenie fosforanów we krwi
- złamania kości
- niewydolność nerek (głównie jako następstwo utraty zbyt dużej ilości płynów z organizmu).

Częstość nieznaną

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

Działania niepożądane stwierdzone podczas przyjmowania samej metforminy nieopisane dla kanagliflozyny:

- bardzo częste: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, utrata apetytu,
- częste: metaliczny smak w ustach (zaburzenia smaku),
- bardzo częste: zmniejszenie stężenia witaminy B₁₂ (może wystąpić niedokrwistość – mała liczba czerwonych krwinek), nieprawidłowości testów czynności wątroby, zapalenie wątroby i świąd.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane

można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

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

5. Jak przechowywać lek Vokanamet

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vokanamet

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

Jak wygląda Vokanamet i co zawiera opakowanie

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

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

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 Engliša 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-Ħal-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

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.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 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

Κύπρος

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc YYYY}.

Inne źródła informacji:

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