

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tableta je ružová, kapsulovitého tvaru, 20 mm dlhá, s okamžitým uvoľňovaním, filmom obalená a s „CM” na jednej strane a „358” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

U pacientov, ktorým maximálna tolerovaná dávka metformínu neposkytuje dostatočnú kontrolu

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

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

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

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

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

Keďže sa metformín eliminuje čiastočne obličkami a u starších pacientov je vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, Vokanamet sa má používať opatrne so zvyšovaním veku. Ako súčasť prevencie laktátovej acidózy vyvolanej metformínom je potrebné najmä u starších pacientov pravidelne kontrolovať funkciu obličiek. Treba zvážiť riziko deplécie objemu súvisiace s kanagliflozínom (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s odhadovanou glomerulárnou filtráciou (eGFR, z angl. estimated glomerular filtration rate) 60 ml/min/1,73 m² až < 90 ml/min/1,73m² alebo klírensom kreatinínu (CrCl) 60 ml/min až < 90 ml/min, nie je potrebná úprava dávky.

Vokanamet sa nesmie používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73m² alebo CrCl < 60 ml/min) kvôli liečivu metformín (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie

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

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Diabetická ketoacidóza, diabetická prekóma;
- Stredne ťažká a ťažká porucha funkcie obličiek (pacienti s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min), (pozri časti 4.2 a 4.4);
- Akútny stav s potenciálom zmeniť funkciu obličiek, napríklad: dehydratácia, závažná infekcia, šok (pozri časť 4.4);
- Akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, napríklad: srdcové alebo respiračné zlyhanie, nedávny infarkt myokardu, šok;
- Porucha funkcie pečene, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus (pozri časti 4.2 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

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

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je zriedkavá, ale závažná (s vysokou úmrtnosťou, ak nie je poskytnutá okamžitá liečba) metabolická komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť z dôvodu akumulácie metformínu. Hlásené prípady laktátovej acidózy u pacientov na metformíne sa vyskytli primárne u diabetikov so závažným zlyhaním obličiek. Incidencia laktátovej acidózy sa môže a má sa znížiť tiež posúdením iných súvisiacich rizikových faktorov ako napríklad nedostatočná kontrola diabetu, ketóza, dlhodobé hladovanie, nadmerný príjem alkoholu, porucha funkcie pečene a akýkoľvek stav súvisiaci s hypoxiou.

Diagnostika

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

Nasledovať môže acidotické dyspnoe, bolesť brucha hypotermia a kóma. Diagnostickými laboratórnymi ukazovateľmi sú znížené pH krvi, hladina laktátu v plazme nad 5 mmol/l a zväčšené aniónové okno a pomer laktát/pyruvát. Pri podozrení na metabolickú acidózu je treba liečbu liekom ukončiť a pacienta ihneď hospitalizovať (pozri časť 4.9). Lekári majú pacientov upozorniť na riziko a príznaky laktátovej acidózy.

Funkcia obličiek

Keďže sa metformín vylučuje obličkami a akumulácia metformínu môže vyvolať laktátovú acidózu, eGFR alebo klírens kreatinínu sa má stanoviť pred začatím liečby a pravidelne počas nej:

- najmenej raz ročne u pacientov s normálnou funkciou obličiek
- najmenej dva až štyrikrát do roka u pacientov s eGFR (klírens kreatinínu) na spodnej hranici normy a u starších pacientov.

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

Podávanie jódových kontrastných látok

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok pri röntgenologických vyšetreniach môže viesť k zlyhaniu obličiek. Môže to vyvolať akumuláciu metformínu, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy. Liečba Vokanametom sa má prerušiť pred alebo v čase vyšetrenia a smie sa obnoviť po 48 hodinách a len po vyšetrení a získaní informácií o normálnej funkcii obličiek (pozri časť 4.5).

Operácia

Vokanamet obsahuje metformín, preto treba liečbu prerušiť 48 hodín pred elektívnou operáciou s celkovou, spinálnou alebo peridurálnou anestéziou. Liečbu možno obnoviť najskôr 48 hodín po operácii alebo po opätovnom začatí perorálnej výživy a iba po potvrdení normálnej funkcie obličiek.

Užívanie u pacientov s rizikom nežiaducich reakcií súvisiacich s objemovou depléciou

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

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

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

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

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

Diabetická ketoacidóza

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

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

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

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

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

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

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

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

Zvýšený hematokrit

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

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

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

Genitálne mykotické infekcie

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

Zlyhanie srdca

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

Laboratórne hodnotenie moču

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa farmakokinetické interakčné štúdie s Vokanametom; takého štúdie sa však uskutočnili s jednotlivými liečivami (kanagliflozín a metformín). Súbežné podávanie kanagliflozínu

(300 mg jedenkrát denne) a metformínu (2000 mg jedenkrát denne) nemalo žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku kanagliflozínu alebo metformínu.

KANAGLIFLOZÍN

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

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

Užívanie kanagliflozínu sa neodporúča u pacientov užívajúcich kľúčkové diuretiká.

Inzulín and inzulínové sekretagógy

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

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na kanagliflozín

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

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

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

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

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

Účinky kanagliflozínu na iné lieky

Digoxín

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

Dabigatran

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

Simvastatín

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

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

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

Interferencia liekových/laboratórnych vyšetrení

Testovanie 1,5-AG

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

METFORMÍN

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Alkohol

Vzhľadom na to, Vokanamet obsahuje liečivo metformín, existuje zvýšené riziko laktátovej acidózy pri akútnej intoxikácii alkoholom (najmä v prípade hladovky, podvýživy alebo poškodenia pečene) (pozri časť 4.4). Treba sa vyvarovať konzumácii alkoholu a liekov obsahujúcich alkohol.

Jódové kontrastné látky

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok pri röntgenologických vyšetreniach môže vyvolať zlyhanie obličiek vedúce k akumulácii metformínu a riziku laktátovej acidózy. Preto sa má liečba Vokanametom prerušiť pred alebo v čase vyšetrenia a smie sa obnoviť po 48 hodinách a len po vyšetrení a získaní informácií o normálnej funkcii obličiek (pozri časť 4.4).

Katiónové lieky

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

Kombinácie, ktoré vyžadujú opatrnosť pri používaní

Glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne), beta-2-agonisty a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú aktivitu. Pacienta treba informovať a treba častejšie sledovať hladinu glukózy v krvi,

obzvlášť na začiatku liečby týmito liekmi. V prípade potreby sa má upraviť dávka lieku znižujúceho glukózu počas liečby iným liekom a po jej ukončení.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

Laktácia

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

KANAGLIFLOZÍN

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti bolo vykonané pomocou zlúčenej analýzy (n = 2 313) štyroch 26-týždňových placebo kontrolovaných klinických štúdií (monoterapia a prídavná terapia s metformínom, metformínom a sulfonylureou, a metformínom a pioglitazónom).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby boli hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou, vulvovaginálna kandidóza, infekcia močového traktu a polyúria alebo polakizúria (t.j. časté močenie). Nežiaduce účinky vedúce k ukončeniu liečby u $\geq 0,5\%$ všetkých pacientov liečených kanagliflozínom v týchto štúdiách boli vulvovaginálna kandidóza (0,7 % pacientok) a balanitída alebo balanopostitída (0,5 % pacientov). Uskutočnili sa ďalšie analýzy bezpečnosti (vrátane dlhodobých údajov) z údajov z celého programu s kanagliflozínom (placebom a aktívne kontrolované štúdie) na zhodnotenie hlásených nežiaducich reakcií pre identifikáciu nežiaducich reakcií (pozri tabuľku 1) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

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

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebom kontrolovaných štúdií^a a postmarketingových skúseností

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
veľmi časté	hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou
menej časté	dehydratácia*
zriedkavé	diabetická ketoacidóza**
<i>Poruchy nervového systému</i>	
menej časté	posturálny závrat*, synkopa*
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté	hypotenzia*, ortostatická hypotenzia*
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
časté	zápcha, smäď ^b , nauzea
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
menej časté	vyrážka ^c , urtikária
neznáme	angioedém ^d
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	zlomenina kostí ^e
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
časté	polyúria alebo polakizúria ^f , infekcia močových ciest (počas postmarketingového používania bola hlásená pyelonefritída a urosepsa)
menej časté	zlyhanie obličiek (najmä v spojitosti s depléciou objemu)
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
veľmi časté	vulvovaginálna kandidóza***, g
časté	balanitída alebo balanopostitída***, h
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
časté	dyslipidémia ⁱ , zvýšený hematokrit***, j

menej časté	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi ^{*,k} , zvýšenie hladiny urey v krvi ^{*,l} , zvýšenie hladiny draslíka v krvi ^{*,m} , zvýšenie hladiny fosfátov v krvi ⁿ
-------------	---

* Súvisiace s depléciou objemu; pozri časť 4.4.

** Pozri časť 4.4.

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

b Smäd zahŕňa pojmy smäd, sucho v ústach a polydipsia.

c Vyrážka zahŕňa pojem erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pruritická vyrážka, pustulárna vyrážka a vezikulárna vyrážka.

d Na základe postmarketingových skúseností s kanagliflozínom.

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

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

g Vulvovaginálna kandidóza zahŕňa pojmy vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginálna mykotická infekcia, vulvovaginitída, vaginálna infekcia, vulvitída a genitálna mykotická infekcia.

h Balanitída alebo balanopostitída zahŕňa pojmy balanitída, balanopostitída, kandidóza balanitída a genitálna mykotická infekcia.

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

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

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

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

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s depléciou objemu

V zlúčenej analýze štyroch 26-týždňových placebom kontrolovaných štúdií bola incidencia všetkých nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia, dehydratácia a synkopa) 1,2 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne, 1,3 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne a 1,1 % pre placebo. V dvoch aktívne kontrolovaných štúdiách bola incidencia pri liečbe kanagliflozínom podobná ako pri komparátoroch.

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

Na posúdenie rizikových faktorov týchto nežiaducich reakcií bola vykonaná väčšia zlúčená analýza (N = 9 439) u pacientov z ôsmich kontrolovaných štúdií fázy 3, ktoré zahŕňali obe dávky kanagliflozínu. V tejto zlúčenej analýze pacienti na kľúčkových diuretikách, pacienti s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² a pacienti vo veku ≥ 75 rokov mali vo všeobecnosti vyššiu incidencia týchto nežiaducich reakcií. U pacientov na kľúčkových diuretikách bola incidencia 3,2 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,8 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní so 4,7 % v kontrolnej skupine. U pacientov s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl 30 až < 60 ml/min bola incidencia 4,8 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,1 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej skupine. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov bola incidencia 4,9 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát

denne a 8,7 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej skupine (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

Hypoglykémia v prídavnej liečbe s inzulínom alebo inzulínovými sekretagógmi

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

Genitálne mykotické infekcie

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

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

Infekcie močových ciest

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

Zlomenina kosti

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

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

V zlúčenej analýze ôsmich placebo kontrolovaných a aktívne kontrolovaných štúdií bol bezpečnostný profil kanagliflozínu u starších pacientov vo všeobecnosti podobný profilu u mladších pacientov. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov bola vyššia incidencia nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia), 4,9 % s kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne, 8,7 % s kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne

a 2,6 % v kontrolnej skupine. Zníženie eGFR (-3,6 % a -5,2 %) bolo hlásené s kanagliflozínom 100 mg a 300 mg, v porovnaní s kontrolnou skupinou (-3,0 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Metformín

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

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

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

^a Dlhodobá liečba metformínom súvisela s poklesom absorpcie vitamínu B₁₂, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému deficitu vitamínu B₁₂ (napr., megaloblastická anémia).

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Kanagliflozín

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

Metformín

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

Liečba

V prípade predávkovania Vokanametom je vhodné aplikovať zvyčajné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný liek z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie a nasadiť klinické opatrenia podľa pacientovho zdravotného stavu. Najúčinnnejším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza. Kanagliflozín bol v nepatrnom množstve odstránený počas 4 hodinovej

hemodialýzy. Nepredpokladá sa, že by bol kanagliflozín dialyzovateľný pomocou peritoneálnej dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

KANAGLIFLOZÍN

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

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

V štúdiách fázy 3 viedlo podávanie kanagliflozínu 300 mg jedenkrát denne pred jedlom k väčšiemu zníženiu postprandiálnej glukózy, aké bolo pozorované so 100 mg dávkou jedenkrát denne. Tento účinok 300 mg dávky kanagliflozínu môže byť čiastočne spôsobený lokálnou inhibíciou črevného SGLT1 (dôležitý transportér glukózy v čreve) súvisiacou s prechodne vysokými koncentraciami kanagliflozínu vo vnútri čreva pred absorpciou lieku (kanagliflozín je nízko účinným inhibítorom transportéra SGLT1). Štúdie nepreukázali malabsorpciu glukózy spôsobenú kanagliflozínom.

METFORMÍN

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

Metformín môže pôsobiť tromi mechanizmami:

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

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

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

Farmakodynamické účinky kanagliflozínu

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

KANAGLIFLOZÍN

V deviatich dvojito zaslepených kontrolovaných štúdiách účinnosti a bezpečnosti na vyhodnotenie účinku kanagliflozínu na kontrolu glykémie sa celkovo zúčastnilo 10 285 pacientov s diabetom typu 2, vrátane 5 151 pacientov liečených kanagliflozínom v kombinácii s metformínom. Rozdelenie podľa rasy bolo 72 % belochov, 16 % aziatov, 4 % černochoch a 8 % z iných skupín. 16 % bolo hispáncov. Približne 58 % pacientov boli muži. Priemerný vek pacientov bol 59,6 rokov (v rozsahu 21 až 96 rokov), pričom 3 082 pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 510 pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. 58 % pacientov malo index telesnej hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebom kontrolované štúdie

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

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti z placebom kontrolovaných klinických štúdií^a

Dvojkombinácia s metformínom (26 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín		Placebo + metformín (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA _{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,94	7,95	7,96

Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,79	-0,94	-0,17
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	88,7	85,4	86,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trojkombinácia s metformínom a sulfonyleureou (26 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín a sulfonyleurea		Placebo + metformín a sulfonyleurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,13	8,13	8,12
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	93,5	93,5	90,8
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Prídavná liečba s inzulínom^d (18 týždňov)			
	Kanagliflozín + inzulín		Placebo + inzulín (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,27	8,20
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	96,9	96,7	97,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populácia s úmyslom liečby (Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdií pred podaním záchrannej glykemickej liečby.

^b $p < 0,001$ v porovnaní s placebom.

^c Nevzťahuje sa.

^d Kanagliflozín ako prídavná liečba k inzulínu (s inými antidiabetikami alebo bez nich).

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

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

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v placebom kontrolovanej klinickej štúdií s kanagliflozínom dávkovaným dvakrát denne^a

	Kanagliflozín		Placebo (N=93)
	50 mg dvakrát denne (N=93)	150 mg dvakrát denne (N=93)	
HbA _{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,63	7,53	7,66
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,45	-0,61	-0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA _{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	90,59	90,44	90,37
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,8	-3,2	-0,6
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Populácia s úmyslom liečby (Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdií.

^b p < 0,001 v porovnaní s placebom.

^c Nevzťahuje sa.

^d p = 0,013 v porovnaní s placebom.

Aktívne kontrolované štúdie

Kanagliflozín bol porovnávaný s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom a porovnávaný so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonyleureou (tabuľka 5). Kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne v dvojkombinácii s metformínom spôsobil podobné zníženie HbA_{1c} oproti východiskovým hodnotám a 300 mg dávka spôsobila vyššie (p < 0,05) zníženie HbA_{1c} v porovnaní s glimepiridom, čo znamená, že bola preukázaná non-inferiorita. Menší podiel pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne (5,6 %) a kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne (4,9 %) zaznamenal aspoň jednu epizódu/prípadoch hypoglykémie počas 52-týždňovej liečby v porovnaní so skupinou liečenou glimepiridom (34,2 %). V štúdií porovnávajúcej kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne so sitagliptínom 100 mg v trojkombinácii s metformínom a sulfonyleureou, kanagliflozín preukázal non-inferioritu (p < 0,05) a vyššie (p < 0,05) zníženie HbA_{1c} v porovnaní so sitagliptínom. Incidencia epizód/prípadoch hypoglykémie s kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne a sitagliptínom 100 mg bola 40,7 % a 43,2 % v tomto poradí. Boli tiež pozorované významné zlepšenia telesnej hmotnosti a zníženie systolického tlaku krvi v porovnaní s glimepiridom aj sitagliptínom.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti z aktívne kontrolovaných klinických štúdií^a

Porovnanie s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom (52 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín		Glimepirid (titrovaný) + metformín (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA _{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,78	7,79	7,83
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,82	-0,93	-0,81

Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	86,8	86,6	86,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Porovnanie so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou (52 týždňov)			
	Kanagliflozín 300 mg + metformín a sulfonylurea (N = 377)	Sitagliptín 100 mg + metformín a sulfonylurea (N = 378)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,12	8,13	
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,03	-0,66	
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c	
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	47,6	35,3	
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	87,6	89,6	
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,5	0,3	
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c	

^a Populácia s úmyslom liečby (ITT = Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdiu pred podaním záchrannnej glykemickej liečby.

^b $p < 0,05$.

^c Nevzťahuje sa.

^d $p < 0,001$.

Osobitné skupiny pacientov

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

Starší pacienti

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

Glukóza v plazme nalačno

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

Postprandiálna glukóza

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

Telesná hmotnosť

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

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

Kardiovaskulárna bezpečnosť

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

Tlak krvi

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

Pacienti s východiskovou $HbA_{1c} > 10\%$ až $\leq 12\%$

Podštúdia u pacientov s východiskovou $HbA_{1c} > 10\%$ až $\leq 12\%$ liečených kanagliflozínom v monoterapii mala za následok zníženie HbA_{1c} (neupravené placebom) oproti východiskovej hodnote o -2,13 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a -2,56 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne.

METFORMÍN

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

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

VOKANAMET

Bioekvivalenčné štúdie so zdravými dobrovoľníkmi dokázali, že Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg a 150 mg/1000 mg kombinované tablety sú bioekvivalentné k súbežnému podávaniu zodpovedajúcich dávok kanagliflozínu a metformínu vo forme samostatných tabliet.

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

KANAGLIFLOZÍN

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

Absorpcia

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

Distribúcia

Priemerný distribučný objem (V_d) kanagliflozínu v rovnovážnom stave po jednorazovej intravenózne infúzii zdravým dobrovoľníkom bol 119 litrov, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu do tkaniva. Kanagliflozín sa vysoko viaže na bielkoviny v plazme (99 %), predovšetkým na albumín. Väzba na bielkoviny nie je závislá na koncentrácii kanagliflozínu v plazme. Väzba na bielkoviny sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene významne nemení.

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

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

Kanagliflozín bol v zanedbateľnom množstve odstránený dialýzou.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene boli pomery geometrických priemerov C_{max} a AUC_{∞} kanagliflozínu po jednorazovom podaní 300 mg dávky kanagliflozínu 107 % a 110 %

u pacientov s Childovou-Pughovou triedou A (ľahká porucha funkcie pečene) a 96 % a 111 % u pacientov s Childovou-Pughovou triedou B (stredne ťažká porucha funkcie pečene).

Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné.

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

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

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa štúdie, ktoré by charakterizovali farmakokinetiku kanagliflozínu u pediatrických pacientov.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Farmakogenetika

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

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

METFORMÍN

Absorpcia

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

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

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

Pediatrická populácia

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kanagliflozín

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

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

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

V pre- a postnatálnej vývojovej štúdiu, kanagliflozín podávaný samiciam potkanov od 6. dňa gestácie do 20. dňa laktácie viedol k zníženiu telesnej hmotnosti u samčích i samičích potomkov pri dávkach toxických pre matku > 30 mg/kg/deň (expozície $\geq 5,9$ násobok expozície kanagliflozínu u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí [MRHD]). Toxicita u matky bola obmedzená na zníženie prírastku telesnej hmotnosti.

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

V 2-ročnej štúdiu s dávkami 10, 30 a 100 mg/kg nezvyšoval kanagliflozín incidenciu nádorov u samcov a samíc myší. Najvyššia dávka 100 mg/kg zodpovedala až 14 násobku klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Kanagliflozín zvyšoval incidenciu testikulárných tumorov Leydigových buniek u samcov potkanov pri všetkých skúšaných dávkach (10, 30 a 100 mg/kg); najnižšia dávka 10 mg/kg je približne 1,5 násobok klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Vyššie dávky kanagliflozínu (100 mg/kg) u samcov a samíc potkanov zvýšili incidenciu

feochromocytómov a tumorov renálnych tubulov. Na základe expozície AUC, najvyššia hladina, pri ktorej nebol pozorovaný nežiaduci účinok (NOEL) pri 30 mg/kg/deň pre feochromocytómy a tumory renálnych tubulov je približne 4,5 násobok expozície pri dennej klinickej dávke 300 mg. Na základe predklinických a klinických mechanistických štúdií sa tumory Leydigových buniek, tumory renálnych tubulov a feochromocytómy považujú za špecifické pre potkany. Kanagliflozínom navodené tumory renálnych tubulov a feochromocytómy u potkanov sa zdajú byť spôsobené malabsorpciou karbohydrátov ako dôsledok inhibičnej aktivity SGLT1 kanagliflozínu v čreve potkanov; mechanistické klinické štúdie nepreukázali malabsorpciu uhlíkovodíkov u ľudí pri dávkach kanagliflozínu až do 2-násobku maximálnej odporúčanej klinickej dávky. Tumory Leydigových buniek súvisia so zvýšením luteinizačného hormónu (LH), čo je známy mechanizmus tvorby tumorov Leydigových buniek u potkanov. V 12-týždňovej klinickej štúdii sa u mužov liečených kanagliflozínom nestimulovaný LH nezvyšoval.

Metformín

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

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

Kanagliflozín/Metformín

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Hypromelóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Magnéziumstearát

Filmotvorný obal

50 mg/850 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinyl alkohol
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Fľaše obsahujú 20 alebo 60 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia:

1 x 20 filmom obalených tabliet

1 x 60 filmom obalených tabliet

180 (3 x 60) filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

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

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. apríl 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

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

1. NÁZOV LIEKU

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tableta je béžová, kapsulovitého tvaru, 21 mm dlhá, s okamžitým uvoľňovaním, filmom obalená a s „CM” na jednej strane a „551” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

U pacientov, ktorým maximálna tolerovaná dávka metformínu neposkytuje dostatočnú kontrolu

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

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

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

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

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

Keďže sa metformín eliminuje čiastočne obličkami a u starších pacientov je vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, Vokanamet sa má používať opatrne so zvyšovaním veku. Ako súčasť prevencie laktátovej acidózy vyvolanej metformínom je potrebné najmä u starších pacientov pravidelne kontrolovať funkciu obličiek. Treba zvážiť riziko deplécie objemu súvisiace s kanagliflozínom (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s odhadovanou glomerulárnou filtráciou (eGFR, z angl. estimated glomerular filtration rate) 60 ml/min/1,73 m² až < 90 ml/min/1,73 m² alebo klírensom kreatinínu (CrCl) 60 ml/min až < 90 ml/min, nie je potrebná úprava dávky.

Vokanamet sa nesmie používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min) kvôli liečivu metformín (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie

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

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Diabetická ketoacidóza, diabetická prekóma;
- Stredne ťažká a ťažká porucha funkcie obličiek (pacienti s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min), (pozri časti 4.2 a 4.4);
- Akútny stav s potenciálom zmeniť funkciu obličiek, napríklad: dehydratácia, závažná infekcia, šok (pozri časť 4.4);
- Akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, napríklad: srdcové alebo respiračné zlyhanie, nedávny infarkt myokardu, šok;
- Porucha funkcie pečene, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus (pozri časti 4.2 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

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

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je zriedkavá, ale závažná (s vysokou úmrtnosťou, ak nie je poskytnutá okamžitá liečba) metabolická komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť z dôvodu akumulácie metformínu. Hlásené prípady laktátovej acidózy u pacientov na metformíne sa vyskytli primárne u diabetikov so závažným zlyhaním obličiek. Incidencia laktátovej acidózy sa môže a má sa znížiť tiež posúdením iných súvisiacich rizikových faktorov ako napríklad nedostatočná kontrola diabetu, ketóza, dlhodobé hladovanie, nadmerný príjem alkoholu, porucha funkcie pečene a akýkoľvek stav súvisiaci s hypoxiou.

Diagnostika

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

Nasledovať môže acidotické dyspnoe, bolesť brucha hypotermia a kóma. Diagnostickými laboratórnymi ukazovateľmi sú znížené pH krvi, hladina laktátu v plazme nad 5 mmol/l a zväčšené aniónové okno a pomer laktát/pyruvát. Pri podozrení na metabolickú acidózu je treba liečbu liekom ukončiť a pacienta ihneď hospitalizovať (pozri časť 4.9). Lekári majú pacientov upozorniť na riziko a príznaky laktátovej acidózy.

Funkcia obličiek

Keďže sa metformín vylučuje obličkami a akumulácia metformínu môže vyvolať laktátovú acidózu, eGFR alebo klírens kreatinínu sa má stanoviť pred začatím liečby a pravidelne počas nej:

- najmenej raz ročne u pacientov s normálnou funkciou obličiek
- najmenej dva až štyrikrát do roka u pacientov s eGFR (klírens kreatinínu) na spodnej hranici normy a u starších pacientov.

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

Podávanie jódových kontrastných látok

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok pri röntgenologických vyšetreniach môže viesť k zlyhaniu obličiek. Môže to vyvolať akumuláciu metformínu, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy. Liečba Vokanametom sa má prerušiť pred alebo v čase vyšetrenia a smie sa obnoviť po 48 hodinách a len po vyšetrení a získaní informácií o normálnej funkcii obličiek (pozri časť 4.5).

Operácia

Vokanamet obsahuje metformín, preto treba liečbu prerušiť 48 hodín pred elektívnou operáciou s celkovou, spinálnou alebo peridurálnou anestéziou. Liečbu možno obnoviť najskôr 48 hodín po operácii alebo po opätovnom začatí perorálnej výživy a iba po potvrdení normálnej funkcie obličiek.

Užívanie u pacientov s rizikom nežiaducich reakcií súvisiacich s objemovou depléciou

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

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

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

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

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

Diabetická ketoacidóza

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

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

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

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

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

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

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

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

Zvýšený hematokrit

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

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

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

Genitálne mykotické infekcie

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

Zlyhanie srdca

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

Laboratórne hodnotenie moču

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

účinnok na farmakokinetiku kanagliflozínu alebo metformínu.

KANAGLIFLOZÍN

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

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

Užívanie kanagliflozínu sa neodporúča u pacientov užívajúcich kľúčkové diuretiká.

Inzulín and inzulínové sekretagógá

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

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na kanagliflozín

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

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

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

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

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

Účinky kanagliflozínu na iné lieky

Digoxín

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

Dabigatran

Účinnok súbežného podávania kanagliflozínu (slabý P-gp inhibítor) na dabigatran etexilát (substrát

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

Simvastatín

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

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

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

Interferencia liekových/laboratórnych vyšetrení

Testovanie 1,5-AG

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

METFORMÍN

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Alkohol

Vzhľadom na to, Vokamet obsahuje liečivo metformín, existuje zvýšené riziko laktátovej acidózy pri akútnej intoxikácii alkoholom (najmä v prípade hladovky, podvýživy alebo poškodenia pečene) (pozri časť 4.4). Treba sa vyvarovať konzumácii alkoholu a liekov obsahujúcich alkohol.

Jódové kontrastné látky

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok pri röntgenologických vyšetreniach môže vyvolať zlyhanie obličiek vedúce k akumulácii metformínu a riziku laktátovej acidózy. Preto sa má liečba Vokametom prerušiť pred alebo v čase vyšetrenia a smie sa obnoviť po 48 hodinách a len po vyšetrení a získaní informácií o normálnej funkcii obličiek (pozri časť 4.4).

Katiónové lieky

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

Kombinácie, ktoré vyžadujú opatrnosť pri používaní

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

Laktácia

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

KANAGLIFLOZÍN

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti bolo vykonané pomocou zlúčenej analýzy (n = 2 313) štyroch 26-týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdií (monoterapia a prídavná terapia s metformínom, metformínom a sulfonylureou, a metformínom a pioglitazónom). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby boli hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou, vulvovaginálna kandidóza, infekcia močového traktu a polyúria alebo polakizúria

(t.j. časté močenie). Nežiaduce účinky vedúce k ukončeniu liečby u $\geq 0,5$ % všetkých pacientov liečených kanagliflozínom v týchto štúdiách boli vulvovaginálna kandidóza (0,7 % pacientok) a balanitída alebo balanopostitída (0,5 % pacientov). Uskutočnili sa ďalšie analýzy bezpečnosti (vrátane dlhodobých údajov) z údajov z celého programu s kanagliflozínom (placebom a aktívne kontrolované štúdie) na zhodnotenie hlásených nežiaducich reakcií pre identifikáciu nežiaducich reakcií (pozri tabuľku 1) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

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

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebom kontrolovaných štúdií^a a postmarketingových skúseností

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
veľmi časté	hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou
menej časté	dehydratácia*
zriedkavé	diabetická ketoacidóza**
<i>Poruchy nervového systému</i>	
menej časté	posturálny závrat*, synkopa*
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté	hypotenzia*, ortostatická hypotenzia*
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
časté	zápcha, smäď ^b , nauzea
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
menej časté	vyrážka ^c , urtikária
neznáme	angioedém ^d
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	zlomenina kosti ^e
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
časté	polyúria alebo polakizúria ^f , infekcia močových ciest (počas postmarketingového používania bola hlásená pyelonefritída a urosepsa)
menej časté	zlyhanie obličiek (najmä v spojitosti s depléciou objemu)
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
veľmi časté	vulvovaginálna kandidóza***, ^g
časté	balanitída alebo balanopostitída***, ^h
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
časté	dyslipidémia ⁱ , zvýšený hematokrit***, ^j

menej časté	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi ^{*,k} , zvýšenie hladiny urey v krvi ^{*,l} , zvýšenie hladiny draslíka v krvi ^{*,m} , zvýšenie hladiny fosfátov v krvi ⁿ
-------------	---

* Súvisiace s depléciou objemu; pozri časť 4.4.

** Pozri časť 4.4.

- a Profil údajov o bezpečnosti z jednotlivých pivotných štúdií (vrátane štúdií u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek; starších pacientov [vo veku ≥ 55 rokov až ≤ 80 rokov], pacientov so zvýšeným cerebrovaskulárnym rizikom) boli vo všeobecnosti konzistentné s nežiaducimi reakciami identifikovanými v tejto tabuľke.
- b Smäd zahŕňa pojmy smäd, sucho v ústach a polydipsia.
- c Vyrážka zahŕňa pojem erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pruritická vyrážka, pustulárna vyrážka a vezikulárna vyrážka.
- d Na základe postmarketingových skúseností s kanagliflozínom.
- e Zlomenina kostí bola hlásená u 0,7 % pacientov s kanagliflozínom 100 mg a u 0,6 % pacientov s kanagliflozínom 300 mg, v porovnaní s 0,3 % pre placebo. Pre ďalšie informácie pozri nižšie časť o zlomeninách kostí.
- f Polyúria alebo polakizúria zahŕňa pojmy polyúria, polakizúria, nutkanie na močenie, noktúria a zvýšený objem moču.
- g Vulvovaginálna kandidóza zahŕňa pojmy vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginálna mykotická infekcia, vulvovaginitída, vaginálna infekcia, vulvitída a genitálna mykotická infekcia.
- h Balanitída alebo balanopostitída zahŕňa pojmy balanitída, balanopostitída, kandidóza balanitída a genitálna mykotická infekcia.
- i Priemerné percentuálne zvýšenia oproti východiskovej hodnote boli pre kanagliflozín 100 mg a 300 mg v porovnaní s placebom nasledovné: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % *verzus* 0,9 %; HDL-cholesterol 9,4 % a 10,3 % *verzus* 4,0 %; LDL-cholesterol 5,7 % a 9,3 % *verzus* 1,3 %; non-HDL-cholesterol 2,2 % a 4,4 % *verzus* 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % *verzus* 7,6 %.
- j Priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote hematokritu boli 2,4 % a 2,5 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,0 % pre placebo.
- k Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote kreatinínu boli 2,8 % a 4,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 1,5 % pre placebo.
- l Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote urey v krvi boli 17,1 % a 18,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 2,7 % pre placebo.
- m Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote draslíka v krvi boli 0,5 % a 1,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,6 % pre placebo.
- n Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote fosfátov v sére boli 3,6 % a 5,1 % pre kanagliflozín 100 mg a 300 mg, v porovnaní s 1,5 % pre placebo.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s depléciou objemu

V zlúčenej analýze štyroch 26-týždňových placebom kontrolovaných štúdií bola incidencia všetkých nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia, dehydratácia a synkopa) 1,2 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne, 1,3 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne a 1,1 % pre placebo. V dvoch aktívne kontrolovaných štúdiách bola incidencia pri liečbe kanagliflozínom podobná ako pri komparátoroch.

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

Na posúdenie rizikových faktorov týchto nežiaducich reakcií bola vykonaná väčšia zlúčená analýza (N = 9 439) u pacientov z ôsmich kontrolovaných štúdií fázy 3, ktoré zahŕňali obe dávky kanagliflozínu. V tejto zlúčenej analýze pacienti na kľúčkových diuretikách, pacienti s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² a pacienti vo veku ≥ 75 rokov mali vo všeobecnosti vyššiu incidencia týchto nežiaducich reakcií. U pacientov na kľúčkových diuretikách bola incidencia 3,2 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,8 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní so 4,7 % v kontrolnej skupine. U pacientov s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl 30 až < 60 ml/min bola incidencia 4,8 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,1 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej skupine. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov bola incidencia 4,9 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,7 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej skupine.

(pozri časti 4.2 a 4.4).

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

Hypoglykémia v prídavnej liečbe s inzulínom alebo inzulínovými sekretagógmi

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

Genitálne mykotické infekcie

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

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

Infekcie močových ciest

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

Zlomenina kosti

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

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

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

Metformín

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

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

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

^a Dlhodobá liečba metformínom súvisela s poklesom absorpcie vitamínu B₁₂, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému deficitu vitamínu B₁₂ (napr., megaloblastická anémia).

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Kanagliflozín

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

Metformín

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

Liečba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

KANAGLIFLOZÍN

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

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

V štúdiách fázy 3 viedlo podávanie kanagliflozínu 300 mg jedenkrát denne pred jedlom k väčšiemu zníženiu postprandiálnej glukózy, aké bolo pozorované so 100 mg dávkou jedenkrát denne. Tento účinok 300 mg dávky kanagliflozínu môže byť čiastočne spôsobený lokálnou inhibíciou črevného SGLT1 (dôležitý transportér glukózy v čreve) súvisiacou s prechodne vysokými koncentraciami kanagliflozínu vo vnútri čreva pred absorpciou lieku (kanagliflozín je nízko účinným inhibítorom transportéra SGLT1). Štúdie nepreukázali malabsorpciu glukózy spôsobenú kanagliflozínom.

METFORMÍN

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

Metformín môže pôsobiť tromi mechanizmami:

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

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

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

Farmakodynamické účinky kanagliflozínu

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

KANAGLIFLOZÍN

V deviatich dvojito zaslepených kontrolovaných štúdiách účinnosti a bezpečnosti na vyhodnotenie účinku kanagliflozínu na kontrolu glykémie sa celkovo zúčastnilo 10 285 pacientov s diabetom typu 2, vrátane 5 151 pacientov liečených kanagliflozínom v kombinácii s metformínom. Rozdelenie podľa rasy bolo 72 % belochov, 16 % aziatov, 4 % černochoch a 8 % z iných skupín. 16 % bolo hispáncov. Približne 58 % pacientov boli muži. Priemerný vek pacientov bol 59,6 rokov (v rozsahu 21 až 96 rokov), pričom 3 082 pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 510 pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. 58 % pacientov malo index telesnej hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebom kontrolované štúdie

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

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti z placebom kontrolovaných klinických štúdií^a

Dvojkombinácia s metformínom (26 týždňov)	Kanagliflozín + metformín		Placebo + metformín (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,94	7,95	7,96
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,79	-0,94	-0,17
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	88,7	85,4	86,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trojkombinácia s metformínom a sulfonylureou (26 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín a sulfonylurea		Placebo + metformín a sulfonylurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,13	8,13	8,12
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	93,5	93,5	90,8
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Prídavná liečba s inzulínom^d (18 týždňov)			
	Kanagliflozín + inzulín		Placebo + inzulín (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,27	8,20
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	96,9	96,7	97,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populácia s úmyslom liečby (Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdií pred podaním záchrannej glykemickej liečby.

^b p < 0,001 v porovnaní s placebom.

^c Nevzťahuje sa.

^d Kanagliflozín ako prídavná liečba k inzulínu (s inými antidiabetikami alebo bez nich).

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

Účelová štúdia preukázala, že súbežné podávanie kanagliflozínu 50 mg a 150 mg dávkovaného dvakrát denne v dvojkombinácii s metformínom viedlo v porovnaní s placebom ku klinicky a štatisticky významným výsledkom v kontrole glykémie, vrátane HbA_{1c}, podielu pacientov

dosahujúcich HbA_{1c} < 7 %, zmeny FPG oproti východiskovej hodnote a v znížení telesnej hmotnosti, ako sa uvádza v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v placebom kontrolovanej klinickej štúdií s kanagliflozínom dávkovaným dvakrát denne^a

	Kanagliflozín		Placebo (N=93)
	50 mg dvakrát denne (N=93)	150 mg dvakrát denne (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,63	7,53	7,66
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,45	-0,61	-0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	90,59	90,44	90,37
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,8	-3,2	-0,6
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Populácia s úmyslom liečby (Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdií.

^b p < 0,001 v porovnaní s placebom.

^c Nevzťahuje sa.

^d p = 0,013 v porovnaní s placebom.

Aktívne kontrolované štúdie

Kanagliflozín bol porovnávaný s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom a porovnávaný so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonyleureou (tabuľka 5). Kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne v dvojkombinácii s metformínom spôsobil podobné zníženie HbA_{1c} oproti východiskovým hodnotám a 300 mg dávka spôsobila vyššie (p < 0,05) zníženie HbA_{1c} v porovnaní s glimepiridom, čo znamená, že bola preukázaná non-inferiorita. Menší podiel pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne (5,6 %) a kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne (4,9 %) zaznamenal aspoň jednu epizódu/prípadoch hypoglykémie počas 52-týždňovej liečby v porovnaní so skupinou liečenou glimepiridom (34,2 %). V štúdií porovnávajúcej kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne so sitagliptínom 100 mg v trojkombinácii s metformínom a sulfonyleureou, kanagliflozín preukázal non-inferioritu (p < 0,05) a vyššie (p < 0,05) zníženie HbA_{1c} v porovnaní so sitagliptínom. Incidencia epizód/prípadoch hypoglykémie s kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne a sitagliptínom 100 mg bola 40,7 % a 43,2 % v tomto poradí. Boli tiež pozorované významné zlepšenia telesnej hmotnosti a zníženie systolického tlaku krvi v porovnaní s glimepiridom aj sitagliptínom.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti z aktívne kontrolovaných klinických štúdií^a

Porovnanie s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom (52 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín		Glimepirid (titrovaný) + metformín (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA _{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,78	7,79	7,83
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA _{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8

Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	86,8	86,6	86,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Porovnanie so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonyleureou (52 týždňov)			
	Kanagliflozín 300 mg + metformín a sulfonyleurea (N = 377)	Sitagliptín 100 mg + metformín a sulfonyleurea (N = 378)	
HbA _{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,12		8,13
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,03		-0,66
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA _{1c} < 7 %	47,6		35,3
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	87,6		89,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,5		0,3
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

^a Populácia s úmyslom liečby (ITT = Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdií pred podaním záchrannnej glykemickej liečby.

^b $p < 0,05$.

^c Nevzťahuje sa.

^d $p < 0,001$.

Osobitné skupiny pacientov

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

Starší pacienti

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

Glukóza v plazme nalačno

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

Postprandiálna glukóza

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

Telesná hmotnosť

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

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

Kardiovaskulárna bezpečnosť

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

Tlak krvi

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

Pacienti s východiskovou $HbA_{1c} > 10\%$ až $\leq 12\%$

Podštúdia u pacientov s východiskovou $HbA_{1c} > 10\%$ až $\leq 12\%$ liečených kanagliflozínom v monoterapii mala za následok zníženie HbA_{1c} (neupravené placebom) oproti východiskovej hodnote o -2,13 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a -2,56 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne.

METFORMÍN

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

- významné zníženie absolútneho rizika všetkých komplikácií súvisiacich s diabetom v skupine s metformínom (29,8 prípadov/1 000 pacientorokov) v porovnaní so samotnou diétou (43,3 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0023$, a v porovnaní so skupinami liečenými kombináciou so sulfonylureou a monoterapiou inzulínom (40,1 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0034$
- významné zníženie absolútneho rizika mortality súvisiacej s diabetom: metformín

- 7,5 prípadov/1 000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 prípadov/1 000 pacientorokov, $p = 0,017$
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín
13,5 prípadov/1 000 pacientorokov v porovnaní so samotnou diétou
20,6 prípadov/1 000 pacientorokov, ($p = 0,011$) a v porovnaní so skupinami liečenými kombináciou so sulfonylureou a monoterapiou inzulínom 18,9 prípadov/1 000 pacientorokov ($p = 0,021$)
- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín
11 prípadov/1 000 pacientorokov, samotná diéta 18 prípadov/1 000 pacientorokov, ($p = 0,01$).

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

VOKANAMET

Bioekvivalenčné štúdie so zdravými dobrovoľníkmi dokázali, že Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg a 150 mg/1000 mg kombinované tablety sú bioekvivalentné k súbežnému podávaniu zodpovedajúcich dávok kanagliflozínu a metformínu vo forme samostatných tabliet.

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

KANAGLIFLOZÍN

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

Absorpcia

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

Distribúcia

Priemerný distribučný objem (V_d) kanagliflozínu v rovnovážnom stave po jednorazovej intravenóznei infúzii zdravým dobrovoľníkom bol 119 litrov, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu do tkaniva. Kanagliflozín sa vysoko viaže na bielkoviny v plazme (99 %), predovšetkým na albumín. Väzba na

bielkoviny nie je závislá na koncentrácii kanagliflozínu v plazme. Väzba na bielkoviny sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene významne nemení.

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

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

Kanagliflozín bol v zanedbateľnom množstve odstránený dialýzou.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné.

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

Na základe analýzy farmakokinetiky v populácii nemal vek klinicky významný vplyv na

farmakokinetiku kanagliflozínu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa štúdie, ktoré by charakterizovali farmakokinetiku kanagliflozínu u pediatrických pacientov.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Farmakogenetika

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

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

METFORMÍN

Absorpcia

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

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

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

Pediatrická populácia

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kanagliflozín

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

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

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

V pre- a postnatálnej vývojovej štúdií, kanagliflozín podávaný samiciam potkanov od 6. dňa gestácie do 20. dňa laktácie viedol k zníženiu telesnej hmotnosti u samčích i samičích potomkov pri dávkach toxických pre matku > 30 mg/kg/deň (expozície $\geq 5,9$ násobok expozície kanagliflozínu u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí [MRHD]). Toxicita u matky bola obmedzená na zníženie prírastku telesnej hmotnosti.

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

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

buniek súvisia so zvýšením luteinizačného hormónu (LH), čo je známy mechanizmus tvorby tumorov Leydigových buniek u potkanov. V 12-týždňovej klinickej štúdií sa u mužov liečených kanagliflozínom nestimulovaný LH nezvyšoval.

Metformín

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

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

Kanagliflozín/Metformín

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Hypromelóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Magnéziumstearát

Filmotvorný obal

50 mg/1000 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinyl alkohol
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Fľaše obsahujú 20 alebo 60 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia:

1 x 20 filmom obalených tabliet

1 x 60 filmom obalených tabliet

180 (3 x 60) filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

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

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. apríl 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

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

1. NÁZOV LIEKU

Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tableta je svetložltá, kapsulovitého tvaru, 21 mm dlhá, s okamžitým uvoľňovaním, filmom obalená a s „CM” na jednej strane a „418” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

U pacientov, ktorým maximálna tolerovaná dávka metformínu neposkytuje dostatočnú kontrolu

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

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

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

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

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

Keďže sa metformín eliminuje čiastočne obličkami a u starších pacientov je vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, Vokanamet sa má používať opatrne so zvyšovaním veku. Ako súčasť prevencie laktátovej acidózy vyvolanej metformínom je potrebné najmä u starších pacientov pravidelne kontrolovať funkciu obličiek. Treba zvážiť riziko deplécie objemu súvisiace s kanagliflozínom (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s odhadovanou glomerulárnou filtráciou (eGFR, z angl. estimated glomerular filtration rate) 60 ml/min/1,73 m² až < 90 ml/min/1,73m² alebo klírensom kreatinínu (CrCl) 60 ml/min až < 90 ml/min, nie je potrebná úprava dávky.

Vokanamet sa nesmie používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73m² alebo CrCl < 60 ml/min) kvôli liečivu metformín (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie

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

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Diabetická ketoacidóza, diabetická prekóma;
- Stredne ťažká a ťažká porucha funkcie obličiek (pacienti s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min), (pozri časti 4.2 a 4.4);
- Akútny stav s potenciálom zmeniť funkciu obličiek, napríklad: dehydratácia, závažná infekcia, šok (pozri časť 4.4);
- Akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, napríklad: srdcové alebo respiračné zlyhanie, nedávny infarkt myokardu, šok;
- Porucha funkcie pečene, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus (pozri časti 4.2 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

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

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je zriedkavá, ale závažná (s vysokou úmrtnosťou, ak nie je poskytnutá okamžitá liečba) metabolická komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť z dôvodu akumulácie metformínu. Hlásené prípady laktátovej acidózy u pacientov na metformíne sa vyskytli primárne u diabetikov so závažným zlyhaním obličiek. Incidencia laktátovej acidózy sa môže a má sa znížiť tiež posúdením iných súvisiacich rizikových faktorov ako napríklad nedostatočná kontrola diabetu, ketóza, dlhodobé hladovanie, nadmerný príjem alkoholu, porucha funkcie pečene a akýkoľvek stav súvisiaci s hypoxiou.

Diagnostika

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

Nasledovať môže acidotické dyspnoe, bolesť brucha hypotermia a kóma. Diagnostickými laboratórnymi ukazovateľmi sú znížené pH krvi, hladina laktátu v plazme nad 5 mmol/l a zväčšené aniónové okno a pomer laktát/pyruvát. Pri podozrení na metabolickú acidózu je treba liečbu liekom ukončiť a pacienta ihneď hospitalizovať (pozri časť 4.9). Lekári majú pacientov upozorniť na riziko a príznaky laktátovej acidózy.

Funkcia obličiek

Keďže sa metformín vylučuje obličkami a akumulácia metformínu môže vyvolať laktátovú acidózu, eGFR alebo klírens kreatinínu sa má stanoviť pred začatím liečby a pravidelne počas nej:

- najmenej raz ročne u pacientov s normálnou funkciou obličiek
- najmenej dva až štyrikrát do roka u pacientov s eGFR (klírens kreatinínu) na spodnej hranici normy a u starších pacientov.

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

Podávanie jódových kontrastných látok

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok pri röntgenologických vyšetreniach môže viesť k zlyhaniu obličiek. Môže to vyvolať akumuláciu metformínu, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy. Liečba Vokanametom sa má prerušiť pred alebo v čase vyšetrenia a smie sa obnoviť po 48 hodinách a len po vyšetrení a získaní informácií o normálnej funkcii obličiek (pozri časť 4.5).

Operácia

Vokanamet obsahuje metformín, preto treba liečbu prerušiť 48 hodín pred elektívnou operáciou s celkovou, spinálnou alebo peridurálnou anestéziou. Liečbu možno obnoviť najskôr 48 hodín po operácii alebo po opätovnom začatí perorálnej výživy a iba po potvrdení normálnej funkcie obličiek.

Užívanie u pacientov s rizikom nežiaducich reakcií súvisiacich s objemovou depléciou

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

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

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

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

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

Diabetická ketoacidóza

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

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

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

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

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

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

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

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

Zvýšený hematokrit

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

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

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

Genitálne mykotické infekcie

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

Zlyhanie srdca

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

Laboratórne hodnotenie moču

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

účinnok na farmakokinetiku kanagliflozínu alebo metformínu.

KANAGLIFLOZÍN

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

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

Užívanie kanagliflozínu sa neodporúča u pacientov užívajúcich kľúčkové diuretiká.

Inzulín and inzulínové sekretagógá

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

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na kanagliflozín

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

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

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

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

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

Účinky kanagliflozínu na iné lieky

Digoxín

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

Dabigatran

Účinnok súbežného podávania kanagliflozínu (slabý P-gp inhibítor) na dabigatran etexilát (substrát

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

Simvastatín

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

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

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

Interferencia liekových/laboratórnych vyšetrení

Testovanie 1,5-AG

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

METFORMÍN

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Alkohol

Vzhľadom na to, Vokamet obsahuje liečivo metformín, existuje zvýšené riziko laktátovej acidózy pri akútnej intoxikácii alkoholom (najmä v prípade hladovky, podvýživy alebo poškodenia pečene) (pozri časť 4.4). Treba sa vyvarovať konzumácii alkoholu a liekov obsahujúcich alkohol.

Jódové kontrastné látky

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok pri röntgenologických vyšetreniach môže vyvolať zlyhanie obličiek vedúce k akumulácii metformínu a riziku laktátovej acidózy. Preto sa má liečba Vokametom prerušiť pred alebo v čase vyšetrenia a smie sa obnoviť po 48 hodinách a len po vyšetrení a získaní informácií o normálnej funkcii obličiek (pozri časť 4.4).

Katiónové lieky

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

Kombinácie, ktoré vyžadujú opatrnosť pri používaní

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

Laktácia

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

KANAGLIFLOZÍN

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti bolo vykonané pomocou zlúčenej analýzy (n = 2 313) štyroch 26-týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdií (monoterapia a prídavná terapia s metformínom, metformínom a sulfonylureou, a metformínom a pioglitazónom). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby boli hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou, vulvovaginálna kandidóza, infekcia močového traktu a polyúria alebo polakizúria

(t.j. časté močenie). Nežiaduce účinky vedúce k ukončeniu liečby u $\geq 0,5$ % všetkých pacientov liečených kanagliflozínom v týchto štúdiách boli vulvovaginálna kandidóza (0,7 % pacientok) a balanitída alebo balanopostitída (0,5 % pacientov). Uskutočnili sa ďalšie analýzy bezpečnosti (vrátane dlhodobých údajov) z údajov z celého programu s kanagliflozínom (placebom a aktívne kontrolované štúdie) na zhodnotenie hlásených nežiaducich reakcií pre identifikáciu nežiaducich reakcií (pozri tabuľku 1) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

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

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebom kontrolovaných štúdií^a a postmarketingových skúseností

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
veľmi časté	hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou
menej časté	dehydratácia*
zriedkavé	diabetická ketoacidóza**
<i>Poruchy nervového systému</i>	
menej časté	posturálny závrat*, synkopa*
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté	hypotenzia*, ortostatická hypotenzia*
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
časté	zápcha, smäd ^b , nauzea
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
menej časté	vyrážka ^c , urtikária
neznáme	angioedém ^d
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	zlomenina kosti ^e
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
časté	polyúria alebo polakizúria ^f , infekcia močových ciest (počas postmarketingového používania bola hlásená pyelonefritída a urosepsa)
menej časté	zlyhanie obličiek (najmä v spojitosti s depléciou objemu)
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
veľmi časté	vulvovaginálna kandidóza***, ^g
časté	balanitída alebo balanopostitída***, ^h
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
časté	dyslipidémia ⁱ , zvýšený hematokrit***, ^j

menej časté	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi ^{*,k} , zvýšenie hladiny urey v krvi ^{*,l} , zvýšenie hladiny draslíka v krvi ^{*,m} , zvýšenie hladiny fosfátov v krvi ⁿ
-------------	---

* Súvisiace s depléciou objemu; pozri časť 4.4.

** Pozri časť 4.4.

- a Profil údajov o bezpečnosti z jednotlivých pivotných štúdií (vrátane štúdií u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek; starších pacientov [vo veku ≥ 55 rokov až ≤ 80 rokov], pacientov so zvýšeným cerebrovaskulárnym rizikom) boli vo všeobecnosti konzistentné s nežiaducimi reakciami identifikovanými v tejto tabuľke.
- b Smäd zahŕňa pojmy smäd, sucho v ústach a polydipsia.
- c Vyrážka zahŕňa pojem erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pruritická vyrážka, pustulárna vyrážka a vezikulárna vyrážka.
- d Na základe postmarketingových skúseností s kanagliflozínom.
- e Zlomenina kostí bola hlásená u 0,7 % pacientov s kanagliflozínom 100 mg a u 0,6 % pacientov s kanagliflozínom 300 mg, v porovnaní s 0,3 % pre placebo. Pre ďalšie informácie pozri nižšie časť o zlomeninách kostí.
- f Polyúria alebo polakizúria zahŕňa pojmy polyúria, polakizúria, nutkanie na močenie, noktúria a zvýšený objem moču.
- g Vulvovaginálna kandidóza zahŕňa pojmy vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginálna mykotická infekcia, vulvovaginitída, vaginálna infekcia, vulvitída a genitálna mykotická infekcia.
- h Balanitída alebo balanopostitída zahŕňa pojmy balanitída, balanopostitída, kandidóza balanitída a genitálna mykotická infekcia.
- i Priemerné percentuálne zvýšenia oproti východiskovej hodnote boli pre kanagliflozín 100 mg a 300 mg v porovnaní s placebom nasledovné: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % *verzus* 0,9 %; HDL-cholesterol 9,4 % a 10,3 % *verzus* 4,0 %; LDL-cholesterol 5,7 % a 9,3 % *verzus* 1,3 %; non-HDL-cholesterol 2,2 % a 4,4 % *verzus* 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % *verzus* 7,6 %.
- j Priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote hematokritu boli 2,4 % a 2,5 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,0 % pre placebo.
- k Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote kreatinínu boli 2,8 % a 4,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 1,5 % pre placebo.
- l Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote urey v krvi boli 17,1 % a 18,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 2,7 % pre placebo.
- m Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote draslíka v krvi boli 0,5 % a 1,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,6 % pre placebo.
- n Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote fosfátov v sére boli 3,6 % a 5,1 % pre kanagliflozín 100 mg a 300 mg, v porovnaní s 1,5 % pre placebo.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s depléciou objemu

V zlúčenej analýze štyroch 26-týždňových placebom kontrolovaných štúdií bola incidencia všetkých nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia, dehydratácia a synkopa) 1,2 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne, 1,3 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne a 1,1 % pre placebo. V dvoch aktívne kontrolovaných štúdiách bola incidencia pri liečbe kanagliflozínom podobná ako pri komparátoroch.

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

Na posúdenie rizikových faktorov týchto nežiaducich reakcií bola vykonaná väčšia zlúčená analýza (N = 9 439) u pacientov z ôsmich kontrolovaných štúdií fázy 3, ktoré zahŕňali obe dávky kanagliflozínu. V tejto zlúčenej analýze pacienti na kľúčkových diuretikách, pacienti s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² a pacienti vo veku ≥ 75 rokov mali vo všeobecnosti vyššiu incidencia týchto nežiaducich reakcií. U pacientov na kľúčkových diuretikách bola incidencia 3,2 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,8 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní so 4,7 % v kontrolnej skupine. U pacientov s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl 30 až < 60 ml/min bola incidencia 4,8 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,1 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej skupine. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov bola incidencia 4,9 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,7 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej skupine.

(pozri časti 4.2 a 4.4).

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

Hypoglykémia v prídavnej liečbe s inzulínom alebo inzulínovými sekretagógmi

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

Genitálne mykotické infekcie

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

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

Infekcie močových ciest

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

Zlomenina kosti

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

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

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

Metformín

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

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

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

^a Dlhodobá liečba metformínom súvisela s poklesom absorpcie vitamínu B₁₂, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému deficitu vitamínu B₁₂ (napr., megaloblastická anémia).

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Kanagliflozín

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

Metformín

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

Liečba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

KANAGLIFLOZÍN

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

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

V štúdiách fázy 3 viedlo podávanie kanagliflozínu 300 mg jedenkrát denne pred jedlom k väčšiemu zníženiu postprandiálnej glukózy, aké bolo pozorované so 100 mg dávkou jedenkrát denne. Tento účinok 300 mg dávky kanagliflozínu môže byť čiastočne spôsobený lokálnou inhibíciou črevného SGLT1 (dôležitý transportér glukózy v čreve) súvisiacou s prechodne vysokými koncentraciami kanagliflozínu vo vnútri čreva pred absorpciou lieku (kanagliflozín je nízko účinným inhibítorom transportéra SGLT1). Štúdie nepreukázali malabsorpciu glukózy spôsobenú kanagliflozínom.

METFORMÍN

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

Metformín môže pôsobiť tromi mechanizmami:

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

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

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

Farmakodynamické účinky kanagliflozínu

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

KANAGLIFLOZÍN

V deviatich dvojito zaslepených kontrolovaných štúdiách účinnosti a bezpečnosti na vyhodnotenie účinku kanagliflozínu na kontrolu glykémie sa celkovo zúčastnilo 10 285 pacientov s diabetom typu 2, vrátane 5 151 pacientov liečených kanagliflozínom v kombinácii s metformínom. Rozdelenie podľa rasy bolo 72 % belochov, 16 % aziatov, 4 % černochoch a 8 % z iných skupín. 16 % bolo hispáncov. Približne 58 % pacientov boli muži. Priemerný vek pacientov bol 59,6 rokov (v rozsahu 21 až 96 rokov), pričom 3 082 pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 510 pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. 58 % pacientov malo index telesnej hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebom kontrolované štúdie

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

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti z placebom kontrolovaných klinických štúdií^a

Dvojkombinácia s metformínom (26 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín		Placebo + metformín (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA _{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,94	7,95	7,96
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,79	-0,94	-0,17
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c

Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	88,7	85,4	86,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trojkombinácia s metformínom a sulfonylureou (26 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín a sulfonylurea		Placebo + metformín a sulfonylurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,13	8,13	8,12
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	93,5	93,5	90,8
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Prídavná liečba s inzulínom^d (18 týždňov)			
	Kanagliflozín + inzulín		Placebo + inzulín (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,27	8,20
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	96,9	96,7	97,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populácia s úmyslom liečby (Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdiu pred podaním záchrannej glykemickej liečby.

^b $p < 0,001$ v porovnaní s placebom.

^c Nevzťahuje sa.

^d Kanagliflozín ako prídavná liečba k inzulínu (s inými antidiabetikami alebo bez nich).

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

Účelová štúdia preukázala, že súbežné podávanie kanagliflozínu 50 mg a 150 mg dávkovaného dvakrát denne v dvojkombinácii s metformínom viedlo v porovnaní s placebom ku klinicky a štatisticky významným výsledkom v kontrole glykémie, vrátane HbA_{1c}, podielu pacientov

dosahujúcich HbA_{1c} < 7 %, zmeny FPG oproti východiskovej hodnote a v znížení telesnej hmotnosti, ako sa uvádza v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v placebom kontrolovanej klinickej štúdii s kanagliflozínom dávkovaným dvakrát denne^a

	Kanagliflozín		Placebo (N=93)
	50 mg dvakrát denne (N=93)	150 mg dvakrát denne (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,63	7,53	7,66
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,45	-0,61	-0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	90,59	90,44	90,37
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,8	-3,2	-0,6
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Populácia s úmyslom liečby (Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdii.

^b p < 0,001 v porovnaní s placebom.

^c Nevzťahuje sa.

^d p = 0,013 v porovnaní s placebom.

Aktívne kontrolované štúdie

Kanagliflozín bol porovnávaný s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom a porovnávaný so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonyleureou (tabuľka 5). Kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne v dvojkombinácii s metformínom spôsobil podobné zníženie HbA_{1c} oproti východiskovým hodnotám a 300 mg dávka spôsobila vyššie (p < 0,05) zníženie HbA_{1c} v porovnaní s glimepiridom, čo znamená, že bola preukázaná non-inferiorita. Menší podiel pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne (5,6 %) a kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne (4,9 %) zaznamenal aspoň jednu epizódu/prípád hypoglykémie počas 52-týždňovej liečby v porovnaní so skupinou liečenou glimepiridom (34,2 %). V štúdii porovnávajúcej kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne so sitagliptínom 100 mg v trojkombinácii s metformínom a sulfonyleureou, kanagliflozín preukázal non-inferioritu (p < 0,05) a vyššie (p < 0,05) zníženie HbA_{1c} v porovnaní so sitagliptínom. Incidencia epizód/prípádov hypoglykémie s kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne a sitagliptínom 100 mg bola 40,7 % a 43,2 % v tomto poradí. Boli tiež pozorované významné zlepšenia telesnej hmotnosti a zníženie systolického tlaku krvi v porovnaní s glimepiridom aj sitagliptínom.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti z aktívne kontrolovaných klinických štúdií^a

Porovnanie s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom (52 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín		Glimepirid (titrovaný) + metformín (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA _{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,78	7,79	7,83
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA _{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8

Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	86,8	86,6	86,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Porovnanie so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonyleou (52 týždňov)			
	Kanagliflozín 300 mg + metformín a sulfonylea (N = 377)	Sitagliptín 100 mg + metformín a sulfonylea (N = 378)	
HbA _{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,12	8,13	
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,03	-0,66	
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c	
Pacienti (%) dosahujúci HbA _{1c} < 7 %	47,6	35,3	
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	87,6	89,6	
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,5	0,3	
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c	

^a Populácia s úmyslom liečby (ITT = Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdiu pred podaním záchrannnej glykemickej liečby.

^b $p < 0,05$.

^c Nevzťahuje sa.

^d $p < 0,001$.

Osobitné skupiny pacientov

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

Starší pacienti

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

Glukóza v plazme nalačno

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

Postprandiálna glukóza

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

Telesná hmotnosť

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

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

Kardiovaskulárna bezpečnosť

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

Tlak krvi

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

Pacienti s východiskovou HbA_{1c} > 10 % až ≤ 12 %

Podštúdia u pacientov s východiskovou HbA_{1c} > 10 % až ≤ 12 % liečených kanagliflozínom v monoterapii mala za následok zníženie HbA_{1c} (neupravené placebom) oproti východiskovej hodnote o -2,13 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a -2,56 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne.

METFORMÍN

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

- významné zníženie absolútneho rizika všetkých komplikácií súvisiacich s diabetom v skupine s metformínom (29,8 prípadov/1 000 pacientorokov) v porovnaní so samotnou diétou (43,3 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0023$, a v porovnaní so skupinami liečenými kombináciou so sulfonylureou a monoterapiou inzulínom (40,1 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0034$
- významné zníženie absolútneho rizika mortality súvisiacej s diabetom: metformín

- 7,5 prípadov/1 000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 prípadov/1 000 pacientorokov, $p = 0,017$
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín
13,5 prípadov/1 000 pacientorokov v porovnaní so samotnou diétou
20,6 prípadov/1 000 pacientorokov, ($p = 0,011$) a v porovnaní so skupinami liečenými kombináciou so sulfonylureou a monoterapiou inzulínom 18,9 prípadov/1 000 pacientorokov ($p = 0,021$)
- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín
11 prípadov/1 000 pacientorokov, samotná diéta 18 prípadov/1 000 pacientorokov, ($p = 0,01$).

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

VOKANAMET

Bioekvivalenčné štúdie so zdravými dobrovoľníkmi dokázali, že Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg a 150 mg/1000 mg kombinované tablety sú bioekvivalentné k súbežnému podávaniu zodpovedajúcich dávok kanagliflozínu a metformínu vo forme samostatných tabliet.

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

KANAGLIFLOZÍN

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

Absorpcia

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

Distribúcia

Priemerný distribučný objem (V_d) kanagliflozínu v rovnovážnom stave po jednorazovej intravenóznei infúzii zdravým dobrovoľníkom bol 119 litrov, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu do tkaniva. Kanagliflozín sa vysoko viaže na bielkoviny v plazme (99 %), predovšetkým na albumín. Väzba na

bielkoviny nie je závislá na koncentrácii kanagliflozínu v plazme. Väzba na bielkoviny sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene významne nemení.

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

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

Kanagliflozín bol v zanedbateľnom množstve odstránený dialýzou.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné.

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

Na základe analýzy farmakokinetiky v populácii nemal vek klinicky významný vplyv na

farmakokinetiku kanagliflozínu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa štúdie, ktoré by charakterizovali farmakokinetiku kanagliflozínu u pediatrických pacientov.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Farmakogenetika

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

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

METFORMÍN

Absorpcia

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

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

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

Pediatrická populácia

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kanagliflozín

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

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

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

V pre- a postnatálnej vývojovej štúdiu, kanagliflozín podávaný samiciam potkanov od 6. dňa gestácie do 20. dňa laktácie viedol k zníženiu telesnej hmotnosti u samčích i samičích potomkov pri dávkach toxických pre matku > 30 mg/kg/deň (expozície $\geq 5,9$ násobok expozície kanagliflozínu u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí [MRHD]). Toxicita u matky bola obmedzená na zníženie prírastku telesnej hmotnosti.

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

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

buniek súvisia so zvýšením luteinizačného hormónu (LH), čo je známy mechanizmus tvorby tumorov Leydigových buniek u potkanov. V 12-týždňovej klinickej štúdii sa u mužov liečených kanagliflozínom nestimulovaný LH nezvyšoval.

Metformín

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

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

Kanagliflozín/Metformín

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Hypromelóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Magneziumstearát

Filmotvorný obal

150 mg/850 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinyl alkohol
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša s detským bezpečnostným uzáverom, zaplombovaná indukčným tesnením,

s vysušovadlom.

Fľaše obsahujú 20 alebo 60 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia:

1 x 20 filmom obalených tabliet

1 x 60 filmom obalených tabliet

180 (3 x 60) filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

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

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. apríl 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

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

1. NÁZOV LIEKU

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tableta je purpurová, kapsulovitého tvaru, 22 mm dlhá, s okamžitým uvoľňovaním, filmom obalená a s „CM” na jednej strane a „611” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

U pacientov, ktorým maximálna tolerovaná dávka metformínu neposkytuje dostatočnú kontrolu

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

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

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

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

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

Keďže sa metformín eliminuje čiastočne obličkami a u starších pacientov je vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, Vokanamet sa má používať opatrne so zvyšovaním veku. Ako súčasť prevencie laktátovej acidózy vyvolanej metformínom je potrebné najmä u starších pacientov pravidelne kontrolovať funkciu obličiek. Treba zvážiť riziko deplécie objemu súvisiace s kanagliflozínom (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s odhadovanou glomerulárnou filtráciou (eGFR, z angl. estimated glomerular filtration rate) 60 ml/min/1,73 m² až < 90 ml/min/1,73 m² alebo klírensom kreatinínu (CrCl) 60 ml/min až < 90 ml/min, nie je potrebná úprava dávky.

Vokanamet sa nesmie používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min) kvôli liečivu metformín (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie

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

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Diabetická ketoacidóza, diabetická prekóma;
- Stredne ťažká a ťažká porucha funkcie obličiek (pacienti s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min), (pozri časti 4.2 a 4.4);
- Akútny stav s potenciálom zmeniť funkciu obličiek, napríklad: dehydratácia, závažná infekcia, šok (pozri časť 4.4);
- Akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, napríklad: srdcové alebo respiračné zlyhanie, nedávny infarkt myokardu, šok;
- Porucha funkcie pečene, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus (pozri časti 4.2 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

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

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je zriedkavá, ale závažná (s vysokou úmrtnosťou, ak nie je poskytnutá okamžitá liečba) metabolická komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť z dôvodu akumulácie metformínu. Hlásené prípady laktátovej acidózy u pacientov na metformíne sa vyskytli primárne u diabetikov so závažným zlyhaním obličiek. Incidencia laktátovej acidózy sa môže a má sa znížiť tiež posúdením iných súvisiacich rizikových faktorov ako napríklad nedostatočná kontrola diabetu, ketóza, dlhodobé hladovanie, nadmerný príjem alkoholu, porucha funkcie pečene a akýkoľvek stav súvisiaci s hypoxiou.

Diagnostika

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

Nasledovať môže acidotické dyspnoe, bolesť brucha hypotermia a kóma. Diagnostickými laboratórnymi ukazovateľmi sú znížené pH krvi, hladina laktátu v plazme nad 5 mmol/l a zväčšené aniónové okno a pomer laktát/pyruvát. Pri podozrení na metabolickú acidózu je treba liečbu liekom ukončiť a pacienta ihneď hospitalizovať (pozri časť 4.9). Lekári majú pacientov upozorniť na riziko a príznaky laktátovej acidózy.

Funkcia obličiek

Keďže sa metformín vylučuje obličkami a akumulácia metformínu môže vyvolať laktátovú acidózu, eGFR alebo klírens kreatinínu sa má stanoviť pred začatím liečby a pravidelne počas nej:

- najmenej raz ročne u pacientov s normálnou funkciou obličiek
- najmenej dva až štyrikrát do roka u pacientov s eGFR (klírens kreatinínu) na spodnej hranici normy a u starších pacientov.

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

Podávanie jódových kontrastných látok

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok pri röntgenologických vyšetreniach môže viesť k zlyhaniu obličiek. Môže to vyvolať akumuláciu metformínu, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy. Liečba Vokanametom sa má prerušiť pred alebo v čase vyšetrenia a smie sa obnoviť po 48 hodinách a len po vyšetrení a získaní informácií o normálnej funkcii obličiek (pozri časť 4.5).

Operácia

Vokanamet obsahuje metformín, preto treba liečbu prerušiť 48 hodín pred elektívnou operáciou s celkovou, spinálnou alebo peridurálnou anestéziou. Liečbu možno obnoviť najskôr 48 hodín po operácii alebo po opätovnom začatí perorálnej výživy a iba po potvrdení normálnej funkcie obličiek.

Užívanie u pacientov s rizikom nežiaducich reakcií súvisiacich s objemovou depléciou

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

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

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

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

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

Diabetická ketoacidóza

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

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

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

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

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

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

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

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

Zvýšený hematokrit

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

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

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

Genitálne mykotické infekcie

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

Zlyhanie srdca

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

Laboratórne hodnotenie moču

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

účinnok na farmakokinetiku kanagliflozínu alebo metformínu.

KANAGLIFLOZÍN

Farmakodynamické interakcie

Diuretiká

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

Užívanie kanagliflozínu sa neodporúča u pacientov užívajúcich kľúčkové diuretiká.

Inzulín and inzulínové sekretagógá

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

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na kanagliflozín

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

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

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

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

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

Účinky kanagliflozínu na iné lieky

Digoxín

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

Dabigatran

Účinok súbežného podávania kanagliflozínu (slabý P-gp inhibítor) na dabigatran etexilát (substrát

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

Simvastatín

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

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

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

Interferencia liekových/laboratórnych vyšetrení

Testovanie 1,5-AG

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

METFORMÍN

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Alkohol

Vzhľadom na to, Vokamet obsahuje liečivo metformín, existuje zvýšené riziko laktátovej acidózy pri akútnej intoxikácii alkoholom (najmä v prípade hladovky, podvýživy alebo poškodenia pečene) (pozri časť 4.4). Treba sa vyvarovať konzumácii alkoholu a liekov obsahujúcich alkohol.

Jódové kontrastné látky

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok pri röntgenologických vyšetreniach môže vyvolať zlyhanie obličiek vedúce k akumulácii metformínu a riziku laktátovej acidózy. Preto sa má liečba Vokametom prerušiť pred alebo v čase vyšetrenia a smie sa obnoviť po 48 hodinách a len po vyšetrení a získaní informácií o normálnej funkcii obličiek (pozri časť 4.4).

Katiónové lieky

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

Kombinácie, ktoré vyžadujú opatrnosť pri používaní

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

Laktácia

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

KANAGLIFLOZÍN

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti bolo vykonané pomocou zlúčenej analýzy (n = 2 313) štyroch 26-týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdií (monoterapia a prídavná terapia s metformínom, metformínom a sulfonylureou, a metformínom a pioglitazónom). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby boli hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou, vulvovaginálna kandidóza, infekcia močového traktu a polyúria alebo polakizúria

(t.j. časté močenie). Nežiaduce účinky vedúce k ukončeniu liečby u $\geq 0,5$ % všetkých pacientov liečených kanagliflozínom v týchto štúdiách boli vulvovaginálna kandidóza (0,7 % pacientok) a balanitída alebo balanopostitída (0,5 % pacientov). Uskutočnili sa ďalšie analýzy bezpečnosti (vrátane dlhodobých údajov) z údajov z celého programu s kanagliflozínom (placebom a aktívne kontrolované štúdie) na zhodnotenie hlásených nežiaducich reakcií pre identifikáciu nežiaducich reakcií (pozri tabuľku 1) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

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

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebom kontrolovaných štúdií^a a postmarketingových skúseností

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
veľmi časté	hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou
menej časté	dehydratácia*
zriedkavé	diabetická ketoacidóza**
<i>Poruchy nervového systému</i>	
menej časté	posturálny závrat*, synkopa*
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté	hypotenzia*, ortostatická hypotenzia*
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Časté	zápcha, smäď ^b , nauzea
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
menej časté	vyrážka ^c , urtikária
neznáme	angioedém ^d
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	zlomenina kosti ^e
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
Časté	polyúria alebo polakizúria ^f , infekcia močových ciest (počas postmarketingového používania bola hlásená pyelonefritída a urosepsa)
menej časté	zlyhanie obličiek (najmä v spojitosti s depléciou objemu)
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
veľmi časté	vulvovaginálna kandidóza***, ^g
Časté	balanitída alebo balanopostitída***, ^h
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
Časté	dyslipidémia ⁱ , zvýšený hematokrit***, ^j

menej časté	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi ^{** k} , zvýšenie hladiny urey v krvi ^{** l} , zvýšenie hladiny draslíka v krvi ^{** m} , zvýšenie hladiny fosfátov v krvi ⁿ
-------------	--

* Súvisiace s depléciou objemu; pozri časť 4.4.

** Pozri časť 4.4.

- a Profil údajov o bezpečnosti z jednotlivých pivotných štúdií (vrátane štúdií u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek; starších pacientov [vo veku ≥ 55 rokov až ≤ 80 rokov], pacientov so zvýšeným cerebrovaskulárnym rizikom) boli vo všeobecnosti konzistentné s nežiaducimi reakciami identifikovanými v tejto tabuľke.
- b Smäd zahŕňa pojmy smäd, sucho v ústach a polydipsia.
- c Vyrážka zahŕňa pojem erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pruritická vyrážka, pustulárna vyrážka a vezikulárna vyrážka.
- d Na základe postmarketingových skúseností s kanagliflozínom.
- e Zlomenina kostí bola hlásená u 0,7 % pacientov s kanagliflozínom 100 mg a u 0,6 % pacientov s kanagliflozínom 300 mg, v porovnaní s 0,3 % pre placebo. Pre ďalšie informácie pozri nižšie časť o zlomeninách kostí.
- f Polyúria alebo polakizúria zahŕňa pojmy polyúria, polakizúria, nutkanie na močenie, noktúria a zvýšený objem moču.
- f Infekcia močových ciest zahŕňa pojmy infekcia močových ciest, cystitída, infekcia obličiek a urosepsa. Pri infekcii obličiek a urosepse neboli medzi kanagliflozínom 100 mg, kanagliflozínom 300 mg a placebom rozdiely.
- g Vulvovaginálna kandidóza zahŕňa pojmy vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginálna mykotická infekcia, vulvovaginitída, vaginálna infekcia, vulvitída a genitálna mykotická infekcia.
- h Balanitída alebo balanopostitída zahŕňa pojmy balanitída, balanopostitída, kandidóza balanitída a genitálna mykotická infekcia.
- i Priemerné percentuálne zvýšenia oproti východiskovej hodnote boli pre kanagliflozín 100 mg a 300 mg v porovnaní s placebom nasledovné: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % *verzus* 0,9 %; HDL-cholesterol 9,4 % a 10,3 % *verzus* 4,0 %; LDL-cholesterol 5,7 % a 9,3 % *verzus* 1,3 %; non-HDL-cholesterol 2,2 % a 4,4 % *verzus* 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % *verzus* 7,6 %.
- j Priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote hematokritu boli 2,4 % a 2,5 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,0 % pre placebo.
- k Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote kreatinínu boli 2,8 % a 4,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 1,5 % pre placebo.
- l Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote urey v krvi boli 17,1 % a 18,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 2,7 % pre placebo.
- m Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote draslíka v krvi boli 0,5 % a 1,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,6 % pre placebo.
- n Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote fosfátov v sére boli 3,6 % a 5,1 % pre kanagliflozín 100 mg a 300 mg, v porovnaní s 1,5 % pre placebo.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s depléciou objemu

V zlúčenej analýze štyroch 26-týždňových placebom kontrolovaných štúdií bola incidencia všetkých nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia, dehydratácia a synkopa) 1,2 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne, 1,3 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne a 1,1 % pre placebo. V dvoch aktívne kontrolovaných štúdiách bola incidencia pri liečbe kanagliflozínom podobná ako pri komparátoroch.

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

Na posúdenie rizikových faktorov týchto nežiaducich reakcií bola vykonaná väčšia zlúčená analýza (N = 9 439) u pacientov z ôsmich kontrolovaných štúdií fázy 3, ktoré zahŕňali obe dávky kanagliflozínu. V tejto zlúčenej analýze pacienti na kľúčkových diuretikách, pacienti s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² a pacienti vo veku ≥ 75 rokov mali vo všeobecnosti vyššiu incidencia týchto nežiaducich reakcií. U pacientov na kľúčkových diuretikách bola incidencia 3,2 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,8 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní so 4,7 % v kontrolnej skupine. U pacientov s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl 30 až < 60 ml/min bola incidencia 4,8 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,1 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej

skupine. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov bola incidencia 4,9 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a 8,7 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne v porovnaní s 2,6 % v kontrolnej skupine (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

Hypoglykémia v prídavnej liečbe s inzulínom alebo inzulínovými sekretagógmi

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

Genitálne mykotické infekcie

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

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

Infekcie močových ciest

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

Zlomenina kosti

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

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

V zlúčenej analýze ôsmich placebom kontrolovaných a aktívne kontrolovaných štúdií bol bezpečnostný profil kanagliflozínu u starších pacientov vo všeobecnosti podobný profilu u mladších pacientov. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov bola vyššia incidencia nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia), 4,9 % s kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne, 8,7 % s kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne

a 2,6 % v kontrolnej skupine. Zníženie eGFR (-3,6 % a -5,2 %) bolo hlásené s kanagliflozínom 100 mg a 300 mg, v porovnaní s kontrolnou skupinou (-3,0 %) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Metformín

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

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

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

^a Dlhodobá liečba metformínom súvisela s poklesom absorpcie vitamínu B₁₂, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému deficitu vitamínu B₁₂ (napr., megaloblastická anémia).

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Kanagliflozín

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

Metformín

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

Liečba

V prípade predávkovania Vokanametom je vhodné aplikovať zvyčajné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný liek z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie a nasadiť klinické opatrenia podľa pacientovho zdravotného stavu. Najúčinnnejším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza. Kanagliflozín bol v nepatrnom množstve odstránený počas 4 hodinovej

hemodialýzy. Nepredpokladá sa, že by bol kanagliflozín dialyzovateľný pomocou peritoneálnej dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

KANAGLIFLOZÍN

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

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

V štúdiách fázy 3 viedlo podávanie kanagliflozínu 300 mg jedenkrát denne pred jedlom k väčšiemu zníženiu postprandiálnej glukózy, aké bolo pozorované so 100 mg dávkou jedenkrát denne. Tento účinok 300 mg dávky kanagliflozínu môže byť čiastočne spôsobený lokálnou inhibíciou črevného SGLT1 (dôležitý transportér glukózy v čreve) súvisiacou s prechodne vysokými koncentraciami kanagliflozínu vo vnútri čreva pred absorpciou lieku (kanagliflozín je nízko účinným inhibítorom transportéra SGLT1). Štúdie nepreukázali malabsorpciu glukózy spôsobenú kanagliflozínom.

METFORMÍN

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

Metformín môže pôsobiť tromi mechanizmami:

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

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

U ľudí má metformín, nezávisle na jeho účinku na glykémiu, priaznivý vplyv na metabolizmus lipidov. Preukázalo sa to pri terapeutických dávkach v kontrolovaných, strednodobých a dlhodobých

klinických štúdiách: metformín znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL-C a triglyceridov.

Farmakodynamické účinky kanagliflozínu

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

KANAGLIFLOZÍN

V deviatich dvojito zaslepených kontrolovaných štúdiách účinnosti a bezpečnosti na vyhodnotenie účinku kanagliflozínu na kontrolu glykémie sa celkovo zúčastnilo 10 285 pacientov s diabetom typu 2, vrátane 5 151 pacientov liečených kanagliflozínom v kombinácii s metformínom. Rozdelenie podľa rasy bolo 72 % belochov, 16 % aziatov, 4 % černochoch a 8 % z iných skupín. 16 % bolo hispáncov. Približne 58 % pacientov boli muži. Priemerný vek pacientov bol 59,6 rokov (v rozsahu 21 až 96 rokov), pričom 3 082 pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 510 pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. 58 % pacientov malo index telesnej hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebom kontrolované štúdie

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

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti z placebom kontrolovaných klinických štúdií^a

Dvojkombinácia s metformínom (26 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín		Placebo + metformín
	100 mg	300 mg	
	(N = 368)	(N = 367)	(N = 183)
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,94	7,95	7,96
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,79	-0,94	-0,17

Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	88,7	85,4	86,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trojkombinácia s metformínom a sulfonylureou (26 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín a sulfonylurea		Placebo + metformín a sulfonylurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,13	8,13	8,12
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	93,5	93,5	90,8
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Prídavná liečba s inzulínom^d (18 týždňov)			
	Kanagliflozín + inzulín		Placebo + inzulín (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,27	8,20
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	96,9	96,7	97,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Populácia s úmyslom liečby (Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdiu pred podaním záchrannej glykemickej liečby.

^b p < 0,001 v porovnaní s placebom.

^c Nevzťahuje sa.

^d Kanagliflozín ako prídavná liečba k inzulínu (s inými antidiabetikami alebo bez nich).

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

Účelová štúdia preukázala, že súbežné podávanie kanagliflozínu 50 mg a 150 mg dávkovaného

dvakrát denne v dvojkombinácii s metformínom viedlo v porovnaní s placebom ku klinicky a štatisticky významným výsledkom v kontrole glykémie, vrátane HbA_{1c}, podielu pacientov dosahujúcich HbA_{1c} < 7 %, zmeny FPG oproti východiskovej hodnote a v znížení telesnej hmotnosti, ako sa uvádza v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v placebom kontrolovanej klinickej štúdií s kanagliflozínom dávkaným dvakrát denne^a

	Kanagliflozín		Placebo (N=93)
	50 mg dvakrát denne (N=93)	150 mg dvakrát denne (N=93)	
HbA _{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,63	7,53	7,66
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,45	-0,61	-0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA _{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	90,59	90,44	90,37
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,8	-3,2	-0,6
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Populácia s úmyslom liečby (Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdií.

^b p < 0,001 v porovnaní s placebom.

^c Nevzťahuje sa.

^d p = 0,013 v porovnaní s placebom.

Aktívne kontrolované štúdie

Kanagliflozín bol porovnávaný s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom a porovnávaný so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonyleureou (tabuľka 5). Kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne v dvojkombinácii s metformínom spôsobil podobné zníženie HbA_{1c} oproti východiskovým hodnotám a 300 mg dávka spôsobila vyššie (p < 0,05) zníženie HbA_{1c} v porovnaní s glimepiridom, čo znamená, že bola preukázaná non-inferiorita. Menší podiel pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne (5,6 %) a kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne (4,9 %) zaznamenal aspoň jednu epizódu/prípad hypoglykémie počas 52-týždňovej liečby v porovnaní so skupinou liečenou glimepiridom (34,2 %). V štúdií porovnávajúcej kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne so sitagliptínom 100 mg v trojkombinácii s metformínom a sulfonyleureou, kanagliflozín preukázal non-inferioritu (p < 0,05) a vyššie (p < 0,05) zníženie HbA_{1c} v porovnaní so sitagliptínom. Incidencia epizód/prípadov hypoglykémie s kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne a sitagliptínom 100 mg bola 40,7 % a 43,2 % v tomto poradí. Boli tiež pozorované významné zlepšenia telesnej hmotnosti a zníženie systolického tlaku krvi v porovnaní s glimepiridom aj sitagliptínom.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti z aktívne kontrolovaných klinických štúdií^a

Porovnanie s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom (52 týždňov)			
	Kanagliflozín + metformín		Glimepirid (titrovaný) + metformín (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA _{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	7,78	7,79	7,83
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,82	-0,93	-0,81

Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	86,8	86,6	86,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Porovnanie so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou (52 týždňov)			
	Kanagliflozín 300 mg + metformín a sulfonylurea (N = 377)	Sitagliptín 100 mg + metformín a sulfonylurea (N = 378)	
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota (priemer)	8,12	8,13	
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,03	-0,66	
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c	
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7 %	47,6	35,3	
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (priemer) v kg	87,6	89,6	
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,5	0,3	
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c	

^a Populácia s úmyslom liečby (ITT = Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdií pred podaním záchrannnej glykemickej liečby.

^b $p < 0,05$.

^c Nevzťahuje sa.

^d $p < 0,001$.

Osobitné skupiny pacientov

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

Starší pacienti

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

Glukóza v plazme nalačno

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

Postprandiálna glukóza

Po požití zmiešanej potravy znížil kanagliflozín v monoterapii alebo v prídavnej liečbe k jednému

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

Telesná hmotnosť

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

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

Kardiovaskulárna bezpečnosť

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

Tlak krvi

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

Pacienti s východiskovou $HbA_{1c} > 10\%$ až $\leq 12\%$

Podštúdia u pacientov s východiskovou $HbA_{1c} > 10\%$ až $\leq 12\%$ liečených kanagliflozínom v monoterapii mala za následok zníženie HbA_{1c} (neupravené placebom) oproti východiskovej hodnote o -2,13 % pre kanagliflozín 100 mg jedenkrát denne a -2,56 % pre kanagliflozín 300 mg jedenkrát denne.

METFORMÍN

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

- významné zníženie absolútneho rizika všetkých komplikácií súvisiacich s diabetom v skupine s metformínom (29,8 prípadov/1 000 pacientorokov) v porovnaní so samotnou diétou

(43,3 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0023$, a v porovnaní so skupinami liečenými kombináciou so sulfonylureou a monoterapiou inzulínom (40,1 prípadov/1 000 pacientorokov), $p = 0,0034$

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

VOKANAMET

Bioekvivalenčné štúdie so zdravými dobrovoľníkmi dokázali, že Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg a 150 mg/1000 mg kombinované tablety sú bioekvivalentné k súbežnému podávaniu zodpovedajúcich dávok kanagliflozínu a metformínu vo forme samostatných tabliet.

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

KANAGLIFLOZÍN

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

Absorpcia

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

Distribúcia

Priemerný distribučný objem (V_d) kanagliflozínu v rovnovážnom stave po jednorazovej intravenóznei infúzii zdravým dobrovoľníkom bol 119 litrov, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu do tkaniva. Kanagliflozín sa vysoko viaže na bielkoviny v plazme (99 %), predovšetkým na albumín. Väzba na bielkoviny nie je závislá na koncentrácii kanagliflozínu v plazme. Väzba na bielkoviny sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene významne nemení.

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

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

Kanagliflozín bol v zanedbateľnom množstve odstránený dialýzou.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné.

Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov)

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

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa štúdie, ktoré by charakterizovali farmakokinetiku kanagliflozínu u pediatrických pacientov.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Farmakogenetika

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

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

METFORMÍN

Absorpcia

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

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

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

Pediatrická populácia

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kanagliflozín

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

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

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

V pre- a postnatálnej vývojovej štúdiu, kanagliflozín podávaný samiciam potkanov od 6. dňa gestácie do 20. dňa laktácie viedol k zníženiu telesnej hmotnosti u samčích i samičích potomkov pri dávkach toxických pre matku > 30 mg/kg/deň (expozície $\geq 5,9$ násobok expozície kanagliflozínu u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí [MRHD]). Toxicita u matky bola obmedzená na zníženie prírastku telesnej hmotnosti.

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

V 2-ročnej štúdiu s dávkami 10, 30 a 100 mg/kg nezvyšoval kanagliflozín incidenciu nádorov u samcov a samíc myší. Najvyššia dávka 100 mg/kg zodpovedala až 14 násobku klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Kanagliflozín zvyšoval incidenciu testikulárnych tumorov Leydigových buniek u samcov potkanov pri všetkých skúšaných dávkach (10, 30 a 100 mg/kg); najnižšia dávka 10 mg/kg je približne 1,5 násobok klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Vyššie dávky kanagliflozínu (100 mg/kg) u samcov a samíc potkanov zvýšili incidenciu feochromocytómov a tumorov renálnych tubulov. Na základe expozície AUC, najvyššia hladina, pri ktorej nebol pozorovaný nežiaduci účinok (NOEL) pri 30 mg/kg/deň pre feochromocytómy a tumory renálnych tubulov je približne 4,5 násobok expozície pri dennej klinickej dávke 300 mg. Na základe predklinických a klinických mechanistických štúdií sa tumory Leydigových buniek, tumory renálnych tubulov a feochromocytómy považujú za špecifické pre potkany. Kanagliflozínom navodené tumory

renálnych tubulov a feochromocytómy u potkanov sa zdajú byť spôsobené malabsorpciou karbohydrátov ako dôsledok inhibičnej aktivity SGLT1 kanagliflozínu v čreve potkanov; mechanistické klinické štúdie nepreukázali malabsorpciu uhlíkovodíkov u ľudí pri dávkach kanagliflozínu až do 2-násobku maximálnej odporúčanej klinickej dávky. Tumory Leydigových buniek súvisia so zvýšením luteinizačného hormónu (LH), čo je známy mechanizmus tvorby tumorov Leydigových buniek u potkanov. V 12-týždňovej klinickej štúdii sa u mužov liečených kanagliflozínom nestimulovaný LH nezvyšoval.

Metformín

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

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

Kanagliflozín/Metformín

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Hypromelóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Magneziumstearát

Filmotvorný obal

150 mg/1000 mg:
Makrogol (3350)
Polyvinyl alkohol
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Fľaše obsahujú 20 alebo 60 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia:

1 x 20 filmom obalených tabliet

1 x 60 filmom obalených tabliet

180 (3 x 60) filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

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

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. apríl 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

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

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

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1000 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

NÁLEPKA NA FLEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

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

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

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

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

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

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

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

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

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

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

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

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

kanagliflozín/metformíniumchlorid

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

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

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

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

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

1. Čo je Vokanamet a na čo sa používa

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

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

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

Čo je cukrovka typu 2?

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vokanamet

Neužívajte Vokanamet

- ak ste alergický na kanagliflozín, metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou
- ak máte závažnú infekciu
- ak ste stratili veľa vody (dehydratácia), napr. z dôvodu dlhotrvajúcej alebo závažnej hnačky, alebo ak ste niekoľkokrát po sebe vracali
- ak máte diabetickú prekómu
- ak máte diabetickú ketoacidózu (komplikácia cukrovky s vysokou hladinou cukru v krvi, náhlou stratou telesnej hmotnosti, žalúdočnou nevoľnosťou alebo vracaním)
- ak ste mali v poslednej dobe infarkt alebo máte závažné problémy s krvným obehom, napríklad „šok“ alebo ťažkosti s dýchaním
- ak pijete alkohol v nadmernom množstve (či už denne alebo z času na čas)
- ak máte alebo ste mali v poslednej dobe zlyhanie srdca.

Upozornenia a opatrenia

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

- ohľadom toho, čo môžete urobiť, aby ste predišli dehydratácii
- ak máte cukrovku typu 1 (vaše telo nevytvára žiadny inzulín). Vokanamet sa nemá používať na liečbu tohto ochorenia.
- ak zaznamenáte rýchle chudnutie, nevoľnosť alebo vracanie, bolesti brucha, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť alebo únavu, sladkú vôňu vo vašom dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo iný zápach vášho moču alebo potu, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu. Tieto príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ – problému, ktorý môžete dostať pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi, čo sa zistí pri vyšetreniach. Rizikovník diabetickéj ketoacidózy môže byť zvýšené pri dlhodobom hladovaní, nadmernom požívaní alkoholu, dehydratácii (strate vody z tela), pri náhlom znížení dávky inzulínu alebo zvýšenej potrebe inzulínu kvôli závažnej operácii alebo pri závažnom ochorení.
- ak ste niekedy mali závažné ochorenie srdca alebo ste mali mozgovú porážku.
- ak užívate lieky na zníženie krvného tlaku (antihypertenzíva) alebo ste niekedy mali nízky krvný tlak (hypotenzia). Viac informácií sa uvádza nižšie v časti „Iné lieky a Vokanamet“.

Funkcia obličiek

Predtým, ako začnete užívať tento liek a kým ho budete užívať, vám budú kontrolovať vaše obličky použitím krvného testu.

Pozor na vedľajšie účinky

Laktátová acidóza je mimoriadny zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici. Ak zaznamenáte niektoré z prejavov laktátovej acidózy, ktoré zahŕňajú žalúdočnú nevoľnosť alebo vracanie, bolesť brucha, výraznú slabosť, svalové kŕče, nevysvetliteľný úbytok hmotnosti, rýchle dýchanie alebo pocit zimy alebo nepohodlia, **prestaňte ihneď užívať Vokanamet a vyhľadajte lekára alebo choďte rovno do najbližšej nemocnice.** Pozri časť 4.

Operácie a vyšetrenia röntgenom

Povedzte svojmu lekárovi, že užívate Vokanamet, ak budete mať:

- operáciu v celkovej, spinálnej alebo peridurálnej anestéze. Možno bude potrebné ukončiť užívanie Vokanametu pár dní pred a po operácii.
- vyšetrenie röntgenom, keď vám podajú injekčne farbivo. Budete musieť ukončiť užívanie Vokanametu pred alebo v čase vyšetrenia röntgenom a 2 alebo viac dní potom. Predtým, ako začnete opäť užívať Vokanamet, bude vyšetrená funkčnosť vašich obličiek.

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

Glukóza v moči

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

Deti a dospelávajúci

Vokanamet sa neodporúča deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Vokanamet

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, pretože tento liek môže ovplyvniť spôsob, akým iné lieky účinkujú. Niektoré iné lieky môžu tiež ovplyvniť účinkovanie tohto lieku.

Svojmu lekárovi obzvlášť povedzte, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- inzulín alebo sulfonylureu (ako glimepirid alebo glipizid) na liečbu cukrovky – váš lekár môže znížiť vašu dávku, aby zabránil prílišnému zníženiu hladiny cukru vo vašej krvi (hypoglykémia)
- lieky používané na zníženie tlaku krvi (antihypertenzíva), vrátane diuretík (lieky používané na zníženie vysokých hladín vody v tele, tiež známe ako močopudné lieky), pretože aj tento liek môže znížiť tlak krvi znížením vysokej hladiny vody v tele. Možné prejavy straty prílišného množstva tekutín z tela sú uvedené časti “Dehydratácia” v 4. časti.
- ľubovník bodkovaný (rastlinný liek na liečbu depresie)
- karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital (lieky používané na kontrolu záchvatov)
- efavirenz alebo ritonavir (liek používaný na liečbu infekcie HIV)
- rifampicín (antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy)
- cholestyramín (liek používaný na zníženie hladiny cholesterolu v krvi). Pozri 3. časť „Užívanie tohto lieku“.
- digoxín alebo digitoxín (lieky používané na niektoré problémy so srdcom). Ak užívate Vokanamet, môže byť potrebné sledovanie hladiny digoxínu alebo digitoxínu vo vašej krvi.
- dabigatran (liek na zriedenie krvi, ktorý znižuje riziko tvorby krvných zrazenín)
- lieky obsahujúce alkohol. Pozri časť „Vokanamet a alkohol“.
- jódomové kontrastné látky (lieky používané počas vyšetrenia röntgenom). Pozri časť „Operácie a vyšetrenia röntgenom“.
- cimetidín (liek na liečbu žalúdočných ťažkostí)
- kortikoidy (používané na liečbu rôznych ochorení, ako napríklad závažný zápal kože alebo astma) podávané cez ústa, vo forme injekcie alebo inhalované
- beta-2 agonisty (napríklad salbutamol alebo terbutalín) používané na liečbu astmy.

Vokanamet a alkohol

Keď užívate tento liek, vyhýbajte sa konzumácii nadmerného množstva alkoholu alebo liekov obsahujúcich alkohol. Je to preto, že u vás existuje zvýšené riziko nahromadenia kyseliny mliečnej v krvi (laktátová acidóza), ak vypijete príliš veľa alkoholu. Je to pravdepodobnejšie, ak ste už nalačno, trpíte podvýživou alebo máte problém s pečeňou. Pozri časť „Pozor na vedľajšie účinky“ a časť 4.

Tehotenstvo a dojčenie

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

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

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

3. Ako užívať Vokanamet

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

Koľko lieku užiť

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

Užívanie tohto lieku

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

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

Diéta a cvičenie

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

Ak užíjete viac Vokanametu, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Vokanamet

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

Ak prestanete užívať Vokanamet

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

- príliš veľa kyseliny mliečnej vo vašej krvi (laktátová acidóza). Častejšie sa vyskytuje u ľudí s problémami obličiek. Laktátovú acidózu môže tiež spôsobiť nadmerný príjem alkoholu alebo predĺžené hladovanie.

Možné prejavy laktátovej acidózy sú:

- žalúdočná nevoľnosť alebo vracanie
- bolesť brucha
- výrazná slabosť
- svalové kŕče
- nevysvetliteľný úbytok hmotnosti
- rýchle dýchanie
- pocit zimy alebo nepohodlia.

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

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

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

Možné prejavy dehydratácie sú:

- pocit malátnosti alebo závrat
- strata vedomia (odpadnutie) alebo pocit závratu alebo omdletie, keď sa postavíte
- veľmi suché alebo lepkavé ústa, pocit veľkého smädu
- pocit veľkej slabosti alebo únavy
- vylučovanie malého množstva alebo žiadneho moču
- rýchly tlkot srdca.

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

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

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

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

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

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

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

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

Možné prejavy nízkej hladiny cukru sú:

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

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

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté

- vaginálna kvasinková infekcia.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

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

Menej časté

- vyrážka alebo červená koža, ktorá môže svrbieť a môže obsahovať hrbolčeky, mokravú tekutinu alebo pľuzgiere.
- žihľavka
- krvné testy môžu odhaliť zmeny súvisiace s fungovaním obličiek (zvýšený kreatinín alebo urea) alebo so zvýšením draslíka
- krvné testy môžu odhaliť zvýšenie hladiny fosfátov v krvi
- zlomenina kosti
- zlyhanie obličiek (najmä ako dôsledok úbytku príliš veľkého množstva tekutiny z tela).

Neznáme

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

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

- veľmi časté: žalúdočná nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla
- časté: kovová chuť (porucha chuti)
- veľmi zriedkavé: zníženie hladiny vitamínu B₁₂ (môže spôsobiť anémiu – nízky počet červených krviniek), poruchy testov funkcie pečene, hepatitída (problém s pečeňou) a svrbenie.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Vokanamet

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vokanamet obsahuje

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

Ako vyzerá Vokanamet a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia pre používateľ'a bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>.