

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vokanamet je indiciran u odraslih u dobi od 18 godina i starijih sa šećernom bolešću tipa 2, kao dopuna uz dijetu i tjelovježbu, za poboljšanje regulacije glikemije:

- u bolesnika koji uz maksimalno podnošljive doze metformina u monoterapiji nemaju adekvatnu regulaciju
- u bolesnika kod kojih maksimalne podnošljive doze metformina, zajedno s drugim lijekovima koji snižavaju glukozu uključujući inzulin, ne omogućavaju adekvatnu regulaciju glikemije (za dostupne podatke o različitim vrstama dodatnih terapija vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1)
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom kanagliflozina i metformina u pojedinačnim tabletama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Za bolesnike koji nisu adekvatno regulirani uz maksimalne podnošljive doze metformina

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

Za bolesnike koji prelaze s pojedinačnih tableta kanagliflozina i metformina

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

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

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

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

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

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina starosti)

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

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

U bolesnika s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR) 60 mL/min/1,73 m² do < 90 mL/min/1,73 m² ili s klirensom kreatinina (CrCl) od 60 mL/min do < 90 mL/min, nije potrebna prilagodba doze.

Vokanamet se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 60 mL/min/1,73m² ili CrCl < 60 mL/min) zbog djelatne tvari metformina (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

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

U slučaju propuštanja doze, bolesnik ju treba uzeti čim primijeti da je propuštena, osim ako je blizu vrijeme za uzimanje slijedeće doze, tada bolesnik mora preskočiti propuštenu dozu i uzeti lijek kada je vrijeme za slijedeću redovnu dozu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1);
- Dijabetička ketoacidoza, dijabetička prekoma;
- Umjereno i teško oštećenje bubrežne funkcije (bolesnici s eGFR < 60 mL/min/1,73 m² ili CrCl < 60 mL/min), (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4);
- Akutna stanja s potencijalom promjene bubrežne funkcije kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok (vidjeti dio 4.4);
- Akutna ili kronična bolest koja može izazvati hipoksiju tkiva kao što je: srčano ili respiratorno zatajenje, nedavni infarkt miokarda, šok;
- Oštećenje jetrene funkcije, akutno trovanje alkoholom, alkoholizam (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Vokanamet nije ispitan u bolesnika s dijabetesom tipa 1, stoga se ne preporučuje njegovo uzimanje u ovih bolesnika.

Laktacidoza

Laktacidoza je rijetka, ali ozbiljna (visok mortalitet u slučaju izostanka hitnog liječenja) metabolička komplikacija koja se može javiti uslijed nakupljanja metformina. Prijavljeni slučajevi laktacidoze u bolesnika na metforminu prvenstveno su se pojavili u bolesnika s dijabetesom i značajnim zatajenjem bubrežne funkcije. Incidencija laktacidoze može se i mora smanjiti, procjenjujući i druge povezane faktore rizika, kao što su slabo kontroliran dijabetes, ketoza, produljeno gladovanje, prekomjeren unos alkohola, oštećenje jetrene funkcije i bilo koje stanje povezano s hipoksijom.

Dijagnoza

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

Nakon toga mogu uslijediti acidozna dispneja, bol u abdomenu, hipotermija i koma. Dijagnostički laboratorijski nalazi su snižen pH krvi, razina laktata u krvi iznad 5 mmol/L i povišen anionski rascjep, te povišen omjer laktat/piruvat. U slučaju sumnje na metaboličku acidozu, liječenje lijekom mora se prekinuti, te se bolesnik mora odmah hospitalizirati (vidjeti dio 4.9). Liječnici moraju bolesnike upozoriti na rizike i simptome laktacidoze.

Bubrežna funkcija

Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, i da nakupljanje metformina može precipitirati laktacidozu, prije početka liječenja i redovito nakon toga moraju se odrediti eGFR ili klirens kreatinina:

- najmanje jedanput godišnje u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega
- najmanje dva do četiri puta godišnje u bolesnika s eGFR (klirens kreatinina) na donjim granicama normale i u starijih bolesnika.

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

Primjena jodnih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava u radiološkim ispitivanjima može uzrokovati zatajenje bubrega. To može dovesti do nakupljanja metformina i može povećati rizik za laktacidozu. Uzimanje lijeka Vokanamet mora se prekinuti prije ili za vrijeme ispitivanja, te se ne smije ponovno uvoditi dok nije prošlo 48 sati, te jedino nakon što se ponovnom procijenjenom funkcijom bubrega ustanovi da je ona normalna (vidjeti dio 4.5).

Operativni zahvat

Budući da Vokanamet sadrži metformin, liječenje se mora prekinuti 48 sati prije elektivnog operativnog zahvata pod općom, spinalnom ili periduralnom anestezijom. Liječenje se može ponovno započeti, ne ranije od 48 sati nakon operativnog zahvata ili nastavka peroralne prehrane i isključivo uz uspostavljenu normalnu funkciju bubrega.

Primjena u bolesnika s rizikom pojave nuspojava povezanih s deplecijom volumena

Zbog svog mehanizma djelovanja, kanagliflozin, povećavajući ekskreciju glukoze urinom (UGE) inducira osmotsku diurezu, što može reducirati intravaskularni volumen i smanjiti krvni tlak (vidjeti dio 5.1). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kanagliflozina, povećanje nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija ili hipotenzija) češće je primijećeno uz dnevnu dozu od 300 mg i češće su zabilježene u prva tri mjeseca (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih kanagliflozinom izazvano smanjenje krvnog tlaka može predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s anamnezom hipotenzije, bolesnika na diureticima ili u starijih bolesnika (≥ 65 godina starosti) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

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

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

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

Dijabetička ketoacidoza

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući kanagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući i slučajeve opasne po život. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama kanagliflozina.

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

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

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U oba slučaja, liječenje kanagliflozinom može se ponovno započeti nakon što se bolesnikovo stanje stabiliziralo.

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

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

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

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

Povišen hematokrit

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

Stariji (> 65 godina starosti)

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

Genitalne gljivične infekcije

Sukladno mehanizmu inhibicije kotransportera natrij glukoza 2 (SGLT2) s porastom izlučivanja glukoze urinom, u kliničkim ispitivanjima prijavljena je vulvovaginalna kandidijaza u žena, a u muškaraca balanitis ili balanopostitis (vidjeti dio 4.8). Muški i ženski bolesnici s anamnezom genitalnih gljivičnih infekcija su češće razvijali infekciju. Balanitis ili balanopostitis su se primarno javili u neobrezanih muških bolesnika. U rijetkim slučajevima, prijavljena je fimozna te je u nekim slučajevima izvršena cirkumcizija. Većinu genitalnih gljivičnih infekcija liječilo se topikalnim antimikoticima, bilo da je lijek propisao liječnik ili su se bolesnici liječili sami, uz nastavak liječenja lijekom Vokanamet.

Zatajenje srca

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

Laboratorijski nalazi mokraće

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

KANAGLIFLOZIN

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

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

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

Inzulin i inzulinski sekretagozi

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

Farmakokinetičke interakcije

Djelovanje drugih lijekova na kanagliflozin

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

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

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

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

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

Učinci kanagliflozina na druge lijekove

Digoksin

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

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

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

Interferencija s lijekovima/laboratorijskim pretragama

1,5-AG testovi

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

METFORMIN

Kombinacije koje se ne preporučuju

Alkohol

Postoji povećan rizik za laktacidozu tijekom akutne alkoholne intoksikacije (naročito u slučaju gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja jetrene funkcije) radi metformina, djelatne tvari u lijeku Vokanamet (vidjeti dio 4.4). Mora se izbjegavati konzumiranje alkohola i lijekova koji sadrže alkohol.

Kontrastna sredstva na bazi joda

Intravaskularna primjena kontrastnih sredstava na bazi joda u radiološkim pretragama može uzrokovati zatajenje bubrega, rezultirajući nakupljanjem metformina i rizikom za laktacidozu. Stoga se uzimanje lijeka Vokanamet mora prekinuti prije ili za vrijeme ispitivanja, i ne smije se ponovno uvoditi dok ne prođe 48 sati, te dok se ponovnom procijenjenom funkcije bubrega ne ustanovi da je normalna (vidjeti dio 4.4).

Kationski lijekovi

Kationski lijekovi koji se eliminiraju putem bubrežne tubularne sekrecije (npr. cimetidin) mogu stupiti u interakciju s metforminom natječući se za zajedničke transportne sustave u bubregu. Ispitivanje koje je provedeno u sedam normalnih zdravih dobrovoljaca pokazalo je da je cimetidin od 400 mg dva puta na dan, povišio AUC metformina za 50%, a C_{max} za 81%. Stoga, kada se istodobno primjenjuju

kationski lijekovi koji se eliminiraju bubrežnom tubularnom sekrecijom, u obzir se mora uzeti strogi nadzor kontrole glikemije, prilagodba doze unutar preporučenog doziranja i promjene u liječenju dijabetesa (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza pri uporabi

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ograničeni podaci proizašli iz upotrebe metformina u trudnica ne ukazuju na povećani rizik kongenitalnih malformacija. Ispitivanja metformina na životinjama ne ukazuju na štetne učinke vezano uz trudnoću, embrijski ili fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

KANAGLIFLOZIN

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost kanagliflozina bila je procijenjena u 10 285 bolesnika s dijabetesom tipa 2, uključujući 5 151 bolesnika liječenih kanagliflozinom u kombinaciji s metforminom. Dodatno, provedeno je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze II s doziranjem dva puta na dan, u trajanju od 18 tjedana (kanagliflozin od 50 mg ili 150 mg kao dodatno liječenje s metforminom od 500 mg) s 279 bolesnika od kojih je 186 bolesnika bilo liječeno kanagliflozinom kao dodatnom terapijom uz liječenje metforminom.

Primarna procjena sigurnosti i podnošljivosti provedena analizom udruženih podataka (n=2313) iz četiri 26-tjedna placebom kontrolirana klinička ispitivanja (monoterapija i dodatna terapija s metforminom, metforminom i sulfonilurejom, i metforminom i pioglitazonom). Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom, vulvovaginalna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava, poliurija ili polakizurija (tj. učestalo mokrenje). Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja kod $\geq 0,5\%$ svih bolesnika liječenih kanagliflozinom u ovim ispitivanjima bile su vulvovaginalna kandidijaza (0,7% ženskih bolesnika) i balanitis ili balanopostitis (0,5% muških bolesnika). Dodatne analize sigurnosti (uključujući dugotrajne podatke) iz podataka cijelog programa za kanagliflozin (placebo i aktivno kontrolirana ispitivanja) bila su provedena radi procjene prijavljenih štetnih događaja da bi se prepoznale nuspojave (vidjeti tablicu 1) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u tablici 1 temelje se na analizi udruženih podataka iz četiri 26-tjedna placebom kontrolirana ispitivanja (n=2313) opisana iznad. Nuspojave prijavljene tijekom primjene kanagliflozina nakon stavljanja u promet u svijetu su također uključene u ovu tablicu. Niže navedene nuspojave, poredane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava (SOC). Kategorije učestalosti su definirane prema sljedećem sporazumu: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebo kontroliranih ispitivanja^a i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
vrlo često	Hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom
manje često	Dehidracija*
rijetko	Dijabetička ketoacidoza**
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
manje često	Posturalna omaglica*, sinkopa*
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
manje često	Hipotenzija*, ortostatska hipotenzija*
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
često	Konstipacija, žed ^b , mučnina
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
manje često	Osip ^c , urtikarija
nepoznato	Angioedem ^d

<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
manje često	Fraktura kostiju ^c
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
često	Poliurija ili polakizurija ^f , infekcija mokraćnog sustava (pielonefritis i urosepsa prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet)
manje često	Zatajenje bubrega (većinom u kontekstu deplecije volumena)
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
vrlo često	Vulvovaginalna kandidijaza ^{**g}
često	Balanitis ili balanopostitis ^{**h}
<i>Pretrage</i>	
često	Dislipidemija ⁱ , povišen hematokrit ^{**j}
manje često	Povišen kreatinin u krvi ^{**k} , povišena urea u krvi ^{**l} , povišen kalij u krvi ^{**m} , povišeni fosfati u krvi ⁿ

* Povezano s deplecijom volumena; vidjeti dio 4.4.

** Vidjeti dio 4.4.

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

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

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

^d Temeljeno na iskustvu nakon stavljanja kanagliflozina u promet.

^e Fraktura kostiju bila je prijavljena u 0,7% i 0,6% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg, u usporedbi s 0,3% za placebo. Vidjeti odjeljak frakture kostiju ispod za dodatne informacije.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s deplecijom volumena

U analizi udruženih podataka iz četiri 26-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja incidencija svih nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija, dehidracija i sinkopa) bila je 1,2% za kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan, 1,3% za kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan i 1,1% za placebo. Incidencija uz liječenje kanagliflozinom u dva aktivno kontrolirana ispitivanja bila je slična komparatorima.

U ciljanom kardiovaskularnom ispitivanju, u kojem su bolesnici općenito bili stariji i imali su veću stopu komplikacija dijabetesa, incidencija nuspojava povezanih s deplecijom volumena bila je 2,8% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan, 4,6% s kanagliflozinom od 300 mg jedanput na dan i 1,9% s placebom.

U svrhu procjene faktora rizika za te nuspojave, provedena je veća analiza udruženih podataka (N=9439) bolesnika iz osam kontroliranih ispitivanja faze 3 uključujući obje doze kanagliflozina. U ovoj udruženoj analizi, bolesnici na diureticima Henleove petlje, bolesnici s početnom vrijednosti eGFR 30 mL/min/1,73 m² do < 60 mL/min/1,73 m² i bolesnici starosti ≥ 75 godina imali su općenito veće incidencije ovih nuspojava. Za bolesnike na diureticima Henleove petlje, incidencije su bile 3,2% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 8,8% uz kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan u usporedbi s 4,7% u kontrolnoj skupini. Za bolesnike s početnom vrijednosti eGFR 30 mL/min/1,73 m² do < 60 mL/min/1,73 m² ili CrCl 30 do < 60 mL/min, incidencije su bile 4,8% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 8,1% uz kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan u usporedbi s 2,6% u kontrolnoj skupini. U bolesnika starosti ≥ 75 godina, incidencije su bile 4,9% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 8,7% uz kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan u usporedbi s 2,6% u kontrolnoj skupini (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U ciljanom kardiovaskularnom ispitivanju i većoj analizi udruženih podataka, prekidi liječenja zbog nuspojava povezanih s deplecijom volumena i zbog ozbiljnih nuspojava povezanih s deplecijom volumena, nisu povećani uz kanagliflozin.

Hipoglikemija uz dodatnu terapiju s inzulinom ili inzulinskim sekretagogima

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

Genitalne gljivične infekcije

Vulvovaginalna kandidijaza (uključujući vulvovaginitis i vulvovaginalnu gljivičnu infekciju) bila je prijavljena u 10,4% i 11,4% ženskih bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput dnevno odnosno kanagliflozinom od 300 mg jedanput dnevno, u usporedbi s 3,2% u ženskih bolesnika liječenih placebom. Većina prijavljenih vulvovaginalnih kandidijaza pojavila se tijekom prva četiri mjeseca liječenja kanagliflozinom. Među ženskim bolesnicima koje uzimaju kanagliflozin, 2,3% je doživjelo više od jedne infekcije. Ukupno, 0,7% svih ženskih bolesnika prekinulo je uzimanje kanagliflozina zbog vulvovaginalne kandidijaze (vidjeti dio 4.4).

Balanitis ili balanopostitis uzrokovani kandidom bili su prijavljeni u 4,2% i 3,7% muških bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput dnevno odnosno kanagliflozinom od 300 mg jedanput dnevno, u usporedbi s 0,6% u muških bolesnika liječenih placebom. Među muškim bolesnicima koji uzimaju kanagliflozin 0,9% imalo je više od jedne infekcije. Sveukupno, 0,5% muških bolesnika prekinulo je uzimanje kanagliflozina zbog balanitisa ili balanopostitisa uzrokovanog kandidom. U rijetkim slučajevima, prijavljena je fimozis, te je u nekim slučajevima izvršena cirkumcizija (vidjeti dio 4.4).

Infekcije mokraćnog sustava

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

Frakture kostiju

U kardiovaskularnom ispitivanju s 4327 bolesnika s poznatim ili s visokim rizikom za kardiovaskularnu bolest, stope incidencije fraktura kostiju bile su 1,6; 1,6 i 1,1 na 100 bolesnik-godina izloženosti kanagliflozinu od 100 mg, kanagliflozinu od 300 mg odnosno placebo s neuravnoteženošću fraktura koje su se inicijalno javljale tijekom prvih 26 tjedana liječenja. U drugim ispitivanjima dijabetesa tipa 2 s kanagliflozinom, koja su uključila opću populaciju s dijabetesom i otprilike 5800 bolesnika, nije uočena razlika u riziku za frakture u odnosu na kontrolu. Nakon 104 tjedna liječenja, kanagliflozin nije štetno utjecao na mineralnu gustoću kostiju.

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina starosti)

Analizom udruženih podataka osam placebo kontroliranih i aktivno kontroliranih ispitivanja, sigurnosni profil u starijih bolesnika općenito je u skladu s onim u mlađih bolesnika. Bolesnici starosti ≥ 75 godina imali su veću incidenciju nuspojava povezanih s deplecijom volumena (poput posturalne omaglice, ortostatske hipotenzije, hipotenzije) s incidencijama od 4,9%; 8,7% i 2,6% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput dnevno, kanagliflozin od 300 mg jedanput dnevno, odnosno u kontrolnoj skupini. Snižena eGFR (-3,6% i -5,2%) bila su prijavljena s kanagliflozinom od 100 mg odnosno kanagliflozinom od 300 mg, u usporedbi s kontrolnom skupinom (-3,0%) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Metformin

Tablica 2 prikazuje nuspojave, prema SOC-u i kategoriji učestalosti, prijavljene u bolesnika koji su primili metformin u monoterapiji, i koje nisu bile zabilježene u bolesnika koji su primili kanagliflozin. Kategorije učestalosti temeljene su na informacijama koje su dostupne u Sažetku opisa svojstava lijeka za metformin.

Tablica 2: Učestalost nuspojava metformina koje su identificirane u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

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

^a Dugotrajno liječenje metforminom bilo je povezano sa smanjenom apsorpcijom vitamina B₁₂, što vrlo rijetko može dovesti do klinički značajne deficijencije vitamina B₁₂ (npr. megaloblastične anemije).

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Kanagliflozin

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

Metformin

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

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih antidijabetika. ATK oznaka: A10BD16.

Mehanizam djelovanja

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

KANAGLIFLOZIN

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

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

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

METFORMIN

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

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:

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

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

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

Farmakodinamički učinci kanagliflozina

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

KANAGLIFLOZIN

Ukupno 10 285 bolesnika s dijabetesom tipa 2 sudjelovalo je u devet dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti koje su provedene radi procjene djelotvornosti kanagliflozina na regulaciju glikemije, uključujući 5 151 bolesnika liječenih kanagliflozinom u kombinaciji s metforminom. Raspodjela po rasama bolesnika koji su primili kanagliflozin bila je 72% bijelaca, 16% azijata, 4% crnaca i 8% ostalih skupina. 16% bolesnika bilo je hispano porijekla. Otprilike 58% bolesnika bili su muškarci. Bolesnici su imali ukupnu srednju vrijednost godina 59,6 godina (raspon 21 godina do 96 godina), s 3082 bolesnika starosti ≥ 65 godina i 510 bolesnika starosti ≥ 75 godina. 58% bolesnika imalo je indeks tjelesne težine (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebo-kontrolirana ispitivanja

Kanagliflozin je ispitivan kao dvojna terapija s metforminom, dvojna terapija sa sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i pioglitazonom te kao dodatna terapija s inzulinom i kao monoterapija (tablica 3). Općenito, kanagliflozin je imao klinički i statistički značajne ($p < 0,001$) rezultate u odnosu na placebo u regulaciji glikemije, uključujući HbA_{1c}, postotak bolesnika koji su postigli glikozilirani hemoglobin (HbA_{1c}) < 7%, promjenu u odnosu na početnu vrijednost glukoze u plazmi natašte (FPG) i 2-satne postprandijalne glukoze (PPG). Dodatno, u odnosu na placebo uočena su smanjenja tjelesne težine i sistoličkog krvnog tlaka.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz placebo-kontroliranih kliničkih ispitivanja^a

Dvojna terapija s metforminom (26 tjedana)			
	Kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,94	7,95	7,96
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,79	-0,94	-0,17
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	88,7	85,4	86,7
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-3,7	-4,2	-1,2
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/P ^c
Trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom (26 tjedana)			
	Kanagliflozin + metformin i sulfonilureja		Placebo + metformin i sulfonilureja (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,13	8,13	8,12
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,85	-1,06	-0,13
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	93,5	93,5	90,8
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,1	-2,6	-0,7
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/P ^c
Dodatna terapija s inzulinom^d (18 tjedana)			
	Kanagliflozin + inzulin		Placebo + inzulin (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	

HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,33	8,27	8,20
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,63	-0,72	0,01
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	96,9	96,7	97,7
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-1,8	-2,3	0,1
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/P ^c

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

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

^c Nije primjenjivo.

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

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

U ciljanom ispitivanju pokazano je da je istovremena primjena kanagliflozina od 50 mg i 150 mg dva puta na dan kao dvojna terapija s metforminom imala klinički i statistički značajne rezultate u odnosu na placebo u kontroli glikemije, uključujući HbA_{1c}, postotak bolesnika koji postižu HbA_{1c} < 7%, promjena od početne vrijednosti FPG, i smanjenja tjelesne težine kao što su prikazani u tablici 4.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz placebom-kontroliranog kliničkog ispitivanja kanagliflozina doziranog dva puta na dan^a

	Kanagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg dva puta na dan (N=93)	150 mg dva puta na dan (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,63	7,53	7,66
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,45	-0,61	-0,01
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	90,59	90,44	90,37
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,8	-3,2	-0,6
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/P ^c

- ^a „Intent to treat“ populacija (planirana za liječenje) koristeći posljednje zapažanje u ispitivanju.
^b p<0,001 u usporedbi s placebom.
^c Nije primjenjivo.
^d p=0,013 u usporedbi s placebom.

Aktivno-kontrolirana ispitivanja

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

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti iz aktivno-kontroliranih ispitivanja^a

Usporedba s glimepiridom kao dvojnomo terapijom s metforminom (52 tjedna)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrirani) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,78	7,79	7,83
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-0,82	-0,93	-0,81
Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	86,8	86,6	86,6
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-4,2	-4,7	1,0
Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/P ^c
Usporedba s sitagliptinom kao trojnom terapijom s metforminom i sulfonilurejom (52 tjedna)			
	Kanagliflozin 300 mg + metformin i sulfonilureja (N=377)		Sitagliptin 100mg + metformin i sulfonilureja (N=378)
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,12		8,13
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-1,03		-0,66

Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Tjelesna težina		
Početna (srednja) vrijednost u kg	87,6	89,6
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-2,5	0,3
Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/P ^c

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

^b p<0,05.

^c Nije primjenjivo.

^d p<0,001.

Posebne populacije

U dva ispitivanja provedena s posebnim populacijama (stariji bolesnici i bolesnici s kardiovaskularnom bolešću ili s visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti), kanagliflozin je bolesnicima dodan uz trenutno stabilno liječenje dijabetesa (dijeta, monoterapija ili kombinirano liječenje).

Stariji bolesnici

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

Glukoza u plazmi natašte

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

Postprandijalna glukoza

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

Tjelesna težina

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

metforminom i sulfonilurejom u usporedbi sa sitagliptinom u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom (0,3%).

Podskupina bolesnika (N=208) iz dvojne terapije ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom s metforminom u kojem su bili podvrgnuti denzitometriji X-zrakama dualne energije (DXA) i kompjuteriziranoj tomografiji (CT) abdomena za procjenu sastava tijela, pokazao je da se oko dvije trećine gubitka težine s kanagliflozinom dogodio zbog gubitka mase masnoće uz sličan gubitak visceralne i abdominalne supkutane masnoće. Dvjesto i jedanaest (211) bolesnika iz kliničkih ispitivanja sa starijim bolesnicima sudjelovali su u podispitivanju sastava tijela korištenjem DXA analize sastava tijela. Ono je pokazalo da je približno dvije trećine gubitka težine povezanih s kanagliflozinom u odnosu na placebo bilo uzrokovano gubitkom težine masnoće. Nije bilo značajnih promjena gustoće kostiju trabekularnih i kortikalnih regija.

Kardiovaskularna sigurnost

Unaprijed planirana prijevremena meta-analiza provedena je s definiranim velikim kardiovaskularnim događajima iz ispitivanja faze 2 i 3 u 9632 bolesnika s dijabetesom tipa 2, uključujući 4327 bolesnika (44,9%) s kardiovaskularnim bolestima ili s visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti, koji su sudjelovali u kardiovaskularnom ispitivanju koje je bilo u tijeku. Omjer rizika za mješoviti primarni ishod (vrijeme do događaja kardiovaskularne smrti, ne-smrtonosnog moždanog udara, ne-smrtonosnog infarkta miokarda i nestabilne angina koja je zahtijevala hospitalizaciju) za kanagliflozin (udružene obje doze) *naspram* kombinirane usporedne aktivne lijekove i placebo komparatore bio je 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); stoga, nije bilo dokaza o porastu kardiovaskularnog rizika s kanagliflozinom u usporedbi s komparatorima. Omjer rizika za doze od 100 mg i 300 mg jedanput na dan bio je sličan.

Krvni tlak

Analizom četiri 26-tjedna, placebo-kontrolirana ispitivanja (N=2313), liječenje kanagliflozinom od 100 mg i 300 mg jedanput na dan dovelo je do smanjenja srednjih vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka od -3,9 mmHg odnosno -5,3 mmHg, u usporedbi s placebo (-0,1 mmHg) i manjeg učinka na dijastolički krvni tlak s promjenom srednjih vrijednosti uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 300 mg jedanput na dan od -2,1 mmHg odnosno -2,5 mmHg, u usporedbi s placebo (-0,3 mmHg). Nije bilo značajnije promjene srčane frekvencije.

Bolesnici s početnom vrijednosti HbA_{1c} > 10% do ≤ 12%

Podispitivanje bolesnika s početnim vrijednostima HbA_{1c} > 10% do ≤ 12% uz kanagliflozin kao monoterapiju rezultiralo je smanjenjem od početne vrijednosti HbA_{1c} (koji nije prilagođen prema placebo) od -2,13% odnosno -2,56% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg, jedanput na dan.

METFORMIN

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

VOKANAMET

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

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

KANAGLIFLOZIN

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

Apsorpcija

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

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije (V_d) kanagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon jedne intravenske infuzije u zdravih ispitanika bila je 119 litara, što ukazuje na opsežnu distribuciju u tkiva. Kanagliflozin se opsežno veže na proteine u plazmi (99%), uglavnom na albumin. Vežanje na proteine je neovisno o koncentraciji kanagliflozina u plazmi. Vežanje na proteine nije značajno promijenjeno u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije.

Biotransformacija

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

U *in vitro* ispitivanjima, pri koncentracijama višim od terapijskih, kanagliflozin niti je inhibirao citokrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ili CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,

ni je inducirao CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* nije zabilježen klinički značajan učinak na CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

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

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

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

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

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

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

Kanagliflozin se zanemarivo uklanjao hemodijalizom.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

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

Te razlike ne smatraju se klinički značajnim.

Stariji (≥ 65 godina starosti)

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

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike kanagliflozina u pedijatrijskih bolesnika.

Druge posebne populacije

Farmakogenetika

I UGT1A9 i UGT2B4 podložni su genskom polimorfizmu. Analizom udruženih kliničkih podataka, bila su uočena povišenja AUC-a kanagliflozina od 26% u UGT1A9*1/*3 nositelja i 18% u UGT2B4*2/*2 nositelja. Ne očekuje se da će ova povišenja izloženosti kanagliflozinu biti klinički

značajna. Homozigotno svojstvo (UGT1A9*3/*3, učestalost < 0,1%) je vjerojatno više izraženo, ali nije bilo istraženo.

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

METFORMIN

Apsorpcija

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

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

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kanagliflozin

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

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

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

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

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

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

Metformin

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

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

Kanagliflozin/metformin

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica

50 mg/850 mg:
makrogol (3350)
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Veličine pakiranja:

1 x 20 filmom obloženih tableta
1 x 60 filmom obloženih tableta
180 (3 x 60) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. travnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vokanamet je indiciran u odraslih u dobi od 18 godina i starijih sa šećernom bolešću tipa 2, kao dopuna uz dijetu i tjelovježbu, za poboljšanje regulacije glikemije:

- u bolesnika koji uz maksimalno podnošljive doze metformina u monoterapiji nemaju adekvatnu regulaciju
- u bolesnika kod kojih maksimalne podnošljive doze metformina, zajedno s drugim lijekovima koji snižavaju glukozu uključujući inzulin, ne omogućavaju adekvatnu regulaciju glikemije (za dostupne podatke o različitim vrstama dodatnih terapija vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1)
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom kanagliflozina i metformina u pojedinačnim tabletama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Za bolesnike koji nisu adekvatno regulirani uz maksimalne podnošljive doze metformina

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

Za bolesnike koji prelaze s pojedinačnih tableta kanagliflozina i metformina

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

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

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

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

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

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina starosti)

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

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

U bolesnika s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR) 60 mL/min/1,73 m² do < 90 mL/min/1,73 m² ili s klirensom kreatinina (CrCl) od 60 mL/min do < 90 mL/min, nije potrebna prilagodba doze.

Vokanamet se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 60 mL/min/1,73m² ili CrCl < 60 mL/min) zbog djelatne tvari metformina (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

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

U slučaju propuštanja doze, bolesnik ju treba uzeti čim primijeti da je propuštena, osim ako je blizu vrijeme za uzimanje slijedeće doze, tada bolesnik mora preskočiti propuštenu dozu i uzeti lijek kada je vrijeme za slijedeću redovnu dozu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1);
- Dijabetička ketoacidoza, dijabetička prekoma;
- Umjereno i teško oštećenje bubrežne funkcije (bolesnici s eGFR < 60 mL/min/1,73 m² ili CrCl < 60 mL/min), (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4);
- Akutna stanja s potencijalom promjene bubrežne funkcije kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok (vidjeti dio 4.4);
- Akutna ili kronična bolest koja može izazvati hipoksiju tkiva kao što je: srčano ili respiratorno zatajenje, nedavni infarkt miokarda, šok;
- Oštećenje jetrene funkcije, akutno trovanje alkoholom, alkoholizam (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Vokanamet nije ispitan u bolesnika s dijabetesom tipa 1, stoga se ne preporučuje njegovo uzimanje u ovih bolesnika.

Laktacidoza

Laktacidoza je rijetka, ali ozbiljna (visok mortalitet u slučaju izostanka hitnog liječenja) metabolička komplikacija koja se može javiti uslijed nakupljanja metformina. Prijavljeni slučajevi laktacidoze u bolesnika na metforminu prvenstveno su se pojavili u bolesnika s dijabetesom i značajnim zatajenjem bubrežne funkcije. Incidencija laktacidoze može se i mora smanjiti, procjenjujući i druge povezane faktore rizika, kao što su slabo kontroliran dijabetes, ketoza, produljeno gladovanje, prekomjeren unos alkohola, oštećenje jetrene funkcije i bilo koje stanje povezano s hipoksijom.

Dijagnoza

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

Nakon toga mogu uslijediti acidozna dispneja, bol u abdomenu, hipotermija i koma. Dijagnostički laboratorijski nalazi su snižen pH krvi, razina laktata u krvi iznad 5 mmol/L i povišen anionski rascjep, te povišen omjer laktat/piruvat. U slučaju sumnje na metaboličku acidozu, liječenje lijekom mora se prekinuti, te se bolesnik mora odmah hospitalizirati (vidjeti dio 4.9). Liječnici moraju bolesnike upozoriti na rizike i simptome laktacidoze.

Bubrežna funkcija

Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, i da nakupljanje metformina može precipitirati laktacidozu, prije početka liječenja i redovito nakon toga moraju se odrediti eGFR ili klirens kreatinina:

- najmanje jedanput godišnje u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega
- najmanje dva do četiri puta godišnje u bolesnika s eGFR (klirens kreatinina) na donjim granicama normale i u starijih bolesnika.

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

Primjena jodnih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava u radiološkim ispitivanjima može uzrokovati zatajenje bubrega. To može dovesti do nakupljanja metformina i može povećati rizik za laktacidozu. Uzimanje lijeka Vokanamet mora se prekinuti prije ili za vrijeme ispitivanja, te se ne smije ponovno uvoditi dok nije prošlo 48 sati, te jedino nakon što se ponovnom procijenjenom funkcijom bubrega ustanovi da je ona normalna (vidjeti dio 4.5).

Operativni zahvat

Budući da Vokanamet sadrži metformin, liječenje se mora prekinuti 48 sati prije elektivnog operativnog zahvata pod općom, spinalnom ili periduralnom anestezijom. Liječenje se može ponovno započeti, ne ranije od 48 sati nakon operativnog zahvata ili nastavka peroralne prehrane i isključivo uz uspostavljenu normalnu funkciju bubrega.

Primjena u bolesnika s rizikom pojave nuspojava povezanih s deplecijom volumena

Zbog svog mehanizma djelovanja, kanagliflozin, povećavajući ekskreciju glukoze urinom (UGE) inducira osmotsku diurezu, što može reducirati intravaskularni volumen i smanjiti krvni tlak (vidjeti dio 5.1). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kanagliflozina, povećanje nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija ili hipotenzija) češće je primijećeno uz dnevnu dozu od 300 mg i češće su zabilježene u prva tri mjeseca (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih kanagliflozinom izazvano smanjenje krvnog tlaka može predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s anamnezom hipotenzije, bolesnika na diureticima ili u starijih bolesnika (≥ 65 godina starosti) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

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

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

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

Dijabetička ketoacidoza

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući kanagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući i slučajeve opasne po život. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama kanagliflozina.

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

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

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U oba slučaja, liječenje kanagliflozinom može se ponovno započeti nakon što se bolesnikovo stanje stabiliziralo.

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

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

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

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

Povišen hematokrit

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

Stariji (> 65 godina starosti)

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

Genitalne gljivične infekcije

Sukladno mehanizmu inhibicije kotransportera natrij glukoza 2 (SGLT2) s porastom izlučivanja glukoze urinom, u kliničkim ispitivanjima prijavljena je vulvovaginalna kandidijaza u žena, a u muškaraca balanitis ili balanopostitis (vidjeti dio 4.8). Muški i ženski bolesnici s anamnezom genitalnih gljivičnih infekcija su češće razvijali infekciju. Balanitis ili balanopostitis su se primarno javili u neobrezanih muških bolesnika. U rijetkim slučajevima, prijavljena je fimozna te je u nekim slučajevima izvršena cirkumcizija. Većinu genitalnih gljivičnih infekcija liječilo se topikalnim antimikoticima, bilo da je lijek propisao liječnik ili su se bolesnici liječili sami, uz nastavak liječenja lijekom Vokanamet.

Zatajenje srca

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

Laboratorijski nalazi mokraće

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

KANAGLIFLOZIN

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

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

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

Inzulini i inzulinski sekretagozi

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

Farmakokinetičke interakcije

Djelovanje drugih lijekova na kanagliflozin

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

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

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

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

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

Učinci kanagliflozina na druge lijekove

Digoksin

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

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

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

Interferencija s lijekovima/laboratorijskim pretragama

1,5-AG testovi

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

METFORMIN

Kombinacije koje se ne preporučuju

Alkohol

Postoji povećan rizik za laktacidozu tijekom akutne alkoholne intoksikacije (naročito u slučaju gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja jetrene funkcije) radi metformina, djelatne tvari u lijeku Vokanamet (vidjeti dio 4.4). Mora se izbjegavati konzumiranje alkohola i lijekova koji sadrže alkohol.

Kontrastna sredstva na bazi joda

Intravaskularna primjena kontrastnih sredstava na bazi joda u radiološkim pretragama može uzrokovati zatajenje bubrega, rezultirajući nakupljanjem metformina i rizikom za laktacidozu. Stoga se uzimanje lijeka Vokanamet mora prekinuti prije ili za vrijeme ispitivanja, i ne smije se ponovno uvoditi dok ne prođe 48 sati, te dok se ponovnom procijenjenom funkcije bubrega ne ustanovi da je normalna (vidjeti dio 4.4).

Kationski lijekovi

Kationski lijekovi koji se eliminiraju putem bubrežne tubularne sekrecije (npr. cimetidin) mogu stupiti u interakciju s metforminom natječući se za zajedničke transportne sustave u bubregu. Ispitivanje koje je provedeno u sedam normalnih zdravih dobrovoljaca pokazalo je da je cimetidin od 400 mg dva puta na dan, povišio AUC metformina za 50%, a C_{max} za 81%. Stoga, kada se istodobno primjenjuju

kationski lijekovi koji se eliminiraju bubrežnom tubularnom sekrecijom, u obzir se mora uzeti strogi nadzor kontrole glikemije, prilagodba doze unutar preporučenog doziranja i promjene u liječenju dijabetesa (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza pri uporabi

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ograničeni podaci proizašli iz upotrebe metformina u trudnica ne ukazuju na povećani rizik kongenitalnih malformacija. Ispitivanja metformina na životinjama ne ukazuju na štetne učinke vezano uz trudnoću, embrijski ili fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

KANAGLIFLOZIN

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost kanagliflozina bila je procijenjena u 10 285 bolesnika s dijabetesom tipa 2, uključujući 5 151 bolesnika liječenih kanagliflozinom u kombinaciji s metforminom. Dodatno, provedeno je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze II s doziranjem dva puta na dan, u trajanju od 18 tjedana (kanagliflozin od 50 mg ili 150 mg kao dodatno liječenje s metforminom od 500 mg) s 279 bolesnika od kojih je 186 bolesnika bilo liječeno kanagliflozinom kao dodatnom terapijom uz liječenje metforminom.

Primarna procjena sigurnosti i podnošljivosti provedena analizom udruženih podataka (n=2313) iz četiri 26-tjedna placebom kontrolirana klinička ispitivanja (monoterapija i dodatna terapija s metforminom, metforminom i sulfonilurejom, i metforminom i pioglitazonom). Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom, vulvovaginalna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava, poliurija ili polakizurija (tj. učestalo mokrenje). Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja kod $\geq 0,5\%$ svih bolesnika liječenih kanagliflozinom u ovim ispitivanjima bile su vulvovaginalna kandidijaza (0,7% ženskih bolesnika) i balanitis ili balanopostitis (0,5% muških bolesnika). Dodatne analize sigurnosti (uključujući dugotrajne podatke) iz podataka cijelog programa za kanagliflozin (placebo i aktivno kontrolirana ispitivanja) bila su provedena radi procjene prijavljenih štetnih događaja da bi se prepoznale nuspojave (vidjeti tablicu 1) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u tablici 1 temelje se na analizi udruženih podataka iz četiri 26-tjedna placebom kontrolirana ispitivanja (n=2313) opisana iznad. Nuspojave prijavljene tijekom primjene kanagliflozina nakon stavljanja u promet u svijetu su također uključene u ovu tablicu. Niže navedene nuspojave, poredane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava (SOC). Kategorije učestalosti su definirane prema sljedećem sporazumu: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebo kontroliranih ispitivanja^a i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
vrlo često	Hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom
manje često	Dehidracija*
rijetko	Dijabetička ketoacidoza**
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
manje često	Posturalna omaglica*, sinkopa*
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
manje često	Hipotenzija*, ortostatska hipotenzija*
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
često	Konstipacija, žed ^b , mučnina
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
manje često	Osip ^c , urtikarija
nepoznato	Angioedem ^d

<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
manje često	Fraktura kostiju ^c
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
često	Poliurija ili polakizurija ^f , infekcija mokraćnog sustava (pijelonefritis i urosepsa prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet)
manje često	Zatajenje bubrega (većinom u kontekstu deplecije volumena)
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
vrlo često	Vulvovaginalna kandidijaza ^{** g}
često	Balanitis ili balanopostitis ^{** h}
<i>Pretrage</i>	
često	Dislipidemija ⁱ , povišen hematokrit ^{** j}
manje često	Povišen kreatinin u krvi ^{** k} , povišena urea u krvi ^{** l} , povišen kalij u krvi ^{** m} , povišeni fosfati u krvi ⁿ

* Povezano s deplecijom volumena; vidjeti dio 4.4.

** Vidjeti dio 4.4.

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

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

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

^d Temeljeno na iskustvu nakon stavljanja kanagliflozina u promet.

^e Fraktura kostiju bila je prijavljena u 0,7% i 0,6% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg, u usporedbi s 0,3% za placebo. Vidjeti odjeljak frakture kostiju ispod za dodatne informacije.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s deplecijom volumena

U analizi udruženih podataka iz četiri 26-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja incidencija svih nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija, dehidracija i sinkopa) bila je 1,2% za kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan, 1,3% za kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan i 1,1% za placebo. Incidencija uz liječenje kanagliflozinom u dva aktivno kontrolirana ispitivanja bila je slična komparatorima.

U ciljanom kardiovaskularnom ispitivanju, u kojem su bolesnici općenito bili stariji i imali su veću stopu komplikacija dijabetesa, incidencija nuspojava povezanih s deplecijom volumena bila je 2,8% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan, 4,6% s kanagliflozinom od 300 mg jedanput na dan i 1,9% s placebom.

U svrhu procjene faktora rizika za te nuspojave, provedena je veća analiza udruženih podataka (N=9439) bolesnika iz osam kontroliranih ispitivanja faze 3 uključujući obje doze kanagliflozina. U ovoj udruženoj analizi, bolesnici na diureticima Henleove petlje, bolesnici s početnom vrijednosti eGFR 30 mL/min/1,73 m² do < 60 mL/min/1,73 m² i bolesnici starosti ≥ 75 godina imali su općenito veće incidencije ovih nuspojava. Za bolesnike na diureticima Henleove petlje, incidencije su bile 3,2% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 8,8% uz kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan u usporedbi s 4,7% u kontrolnoj skupini. Za bolesnike s početnom vrijednosti eGFR 30 mL/min/1,73 m² do < 60 mL/min/1,73 m² ili CrCl 30 do < 60 mL/min, incidencije su bile 4,8% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 8,1% uz kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan u usporedbi s 2,6% u kontrolnoj skupini. U bolesnika starosti ≥ 75 godina, incidencije su bile 4,9% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 8,7% uz kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan u usporedbi s 2,6% u kontrolnoj skupini (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U ciljanom kardiovaskularnom ispitivanju i većoj analizi udruženih podataka, prekidi liječenja zbog nuspojava povezanih s deplecijom volumena i zbog ozbiljnih nuspojava povezanih s deplecijom volumena, nisu povećani uz kanagliflozin.

Hipoglikemija uz dodatnu terapiju s inzulinom ili inzulinskim sekretagogima

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

Genitalne gljivične infekcije

Vulvovaginalna kandidijaza (uključujući vulvovaginitis i vulvovaginalnu gljivičnu infekciju) bila je prijavljena u 10,4% i 11,4% ženskih bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput dnevno odnosno kanagliflozinom od 300 mg jedanput dnevno, u usporedbi s 3,2% u ženskih bolesnika liječenih placebom. Većina prijavljenih vulvovaginalnih kandidijaza pojavila se tijekom prva četiri mjeseca liječenja kanagliflozinom. Među ženskim bolesnicima koje uzimaju kanagliflozin, 2,3% je doživjelo više od jedne infekcije. Ukupno, 0,7% svih ženskih bolesnika prekinulo je uzimanje kanagliflozina zbog vulvovaginalne kandidijaze (vidjeti dio 4.4).

Balanitis ili balanopostitis uzrokovani kandidom bili su prijavljeni u 4,2% i 3,7% muških bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput dnevno odnosno kanagliflozinom od 300 mg jedanput dnevno, u usporedbi s 0,6% u muških bolesnika liječenih placebom. Među muškim bolesnicima koji uzimaju kanagliflozin 0,9% imalo je više od jedne infekcije. Sveukupno, 0,5% muških bolesnika prekinulo je uzimanje kanagliflozina zbog balanitisa ili balanopostitisa uzrokovanog kandidom. U rijetkim slučajevima, prijavljena je fimozis, te je u nekim slučajevima izvršena cirkumcizija (vidjeti dio 4.4).

Infekcije mokraćnog sustava

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

Frakture kostiju

U kardiovaskularnom ispitivanju s 4327 bolesnika s poznatim ili s visokim rizikom za kardiovaskularnu bolest, stope incidencije fraktura kostiju bile su 1,6; 1,6 i 1,1 na 100 bolesnik-godina izloženosti kanagliflozinu od 100 mg, kanagliflozinu od 300 mg odnosno placebo s neuravnoteženošću fraktura koje su se inicijalno javljale tijekom prvih 26 tjedana liječenja. U drugim ispitivanjima dijabetesa tipa 2 s kanagliflozinom, koja su uključila opću populaciju s dijabetesom i otprilike 5800 bolesnika, nije uočena razlika u riziku za frakture u odnosu na kontrolu. Nakon 104 tjedna liječenja, kanagliflozin nije štetno utjecao na mineralnu gustoću kostiju.

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina starosti)

Analizom udruženih podataka osam placebo kontroliranih i aktivno kontroliranih ispitivanja, sigurnosni profil u starijih bolesnika općenito je u skladu s onim u mlađih bolesnika. Bolesnici starosti ≥ 75 godina imali su veću incidenciju nuspojava povezanih s deplecijom volumena (poput posturalne omaglice, ortostatske hipotenzije, hipotenzije) s incidencijama od 4,9%; 8,7% i 2,6% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput dnevno, kanagliflozin od 300 mg jedanput dnevno, odnosno u kontrolnoj skupini. Snižena eGFR (-3,6% i -5,2%) bila su prijavljena s kanagliflozinom od 100 mg odnosno kanagliflozinom od 300 mg, u usporedbi s kontrolnom skupinom (-3,0%) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Metformin

Tablica 2 prikazuje nuspojave, prema SOC-u i kategoriji učestalosti, prijavljene u bolesnika koji su primili metformin u monoterapiji, i koje nisu bile zabilježene u bolesnika koji su primili kanagliflozin. Kategorije učestalosti temeljene su na informacijama koje su dostupne u Sažetku opisa svojstava lijeka za metformin.

Tablica 2: Učestalost nuspojava metformina koje su identificirane u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

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

^a Dugotrajno liječenje metforminom bilo je povezano sa smanjenom apsorpcijom vitamina B₁₂, što vrlo rijetko može dovesti do klinički značajne deficijencije vitamina B₁₂ (npr. megaloblastične anemije).

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Kanagliflozin

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

Metformin

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

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih antidijabetika. ATK oznaka: A10BD16.

Mehanizam djelovanja

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

KANAGLIFLOZIN

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

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

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

METFORMIN

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

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:

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

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

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

Farmakodinamički učinci kanagliflozina

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

KANAGLIFLOZIN

Ukupno 10 285 bolesnika s dijabetesom tipa 2 sudjelovalo je u devet dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti koje su provedene radi procjene djelotvornosti kanagliflozina na regulaciju glikemije, uključujući 5 151 bolesnika liječenih kanagliflozinom u kombinaciji s metforminom. Raspodjela po rasama bolesnika koji su primili kanagliflozin bila je 72% bijelaca, 16% azijata, 4% crnaca i 8% ostalih skupina. 16% bolesnika bilo je hispano porijekla. Otprilike 58% bolesnika bili su muškarci. Bolesnici su imali ukupnu srednju vrijednost godina 59,6 godina (raspon 21 godina do 96 godina), s 3082 bolesnika starosti ≥ 65 godina i 510 bolesnika starosti ≥ 75 godina. 58% bolesnika imalo je indeks tjelesne težine (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebo-kontrolirana ispitivanja

Kanagliflozin je ispitivan kao dvojna terapija s metforminom, dvojna terapija sa sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i pioglitazonom te kao dodatna terapija s inzulinom i kao monoterapija (tablica 3). Općenito, kanagliflozin je imao klinički i statistički značajne ($p < 0,001$) rezultate u odnosu na placebo u regulaciji glikemije, uključujući HbA_{1c}, postotak bolesnika koji su postigli glikozilirani hemoglobin (HbA_{1c}) < 7%, promjenu u odnosu na početnu vrijednost glukoze u plazmi natašte (FPG) i 2-satne postprandijalne glukoze (PPG). Dodatno, u odnosu na placebo uočena su smanjenja tjelesne težine i sistoličkog krvnog tlaka.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz placebo-kontroliranih kliničkih ispitivanja^a

Dvojna terapija s metforminom (26 tjedana)			
	Kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,94	7,95	7,96
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,79	-0,94	-0,17
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	88,7	85,4	86,7
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-3,7	-4,2	-1,2
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/P ^c
Trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom (26 tjedana)			
	Kanagliflozin + metformin i sulfonilureja		Placebo + metformin i sulfonilureja (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,13	8,13	8,12
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,85	-1,06	-0,13
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	93,5	93,5	90,8
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,1	-2,6	-0,7
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/P ^c
Dodatna terapija s inzulinom^d (18 tjedana)			
	Kanagliflozin + inzulin		Placebo + inzulin (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,33	8,27	8,20
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,63	-0,72	0,01
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/P ^c

Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	96,9	96,7	97,7
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-1,8	-2,3	0,1
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/P ^c

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

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

^c Nije primjenjivo.

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

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

U ciljanom ispitivanju pokazano je da je istovremena primjena kanagliflozina od 50 mg i 150 mg dva puta na dan kao dvojna terapija s metforminom imala klinički i statistički značajne rezultate u odnosu na placebo u kontroli glikemije, uključujući HbA_{1c}, postotak bolesnika koji postižu HbA_{1c} < 7%, promjena od početne vrijednosti FPG, i smanjenja tjelesne težine kao što su prikazani u tablici 4.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz placebo-kontroliranog kliničkog ispitivanja kanagliflozina doziranog dva puta na dan^a

	Kanagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg dva puta na dan (N=93)	150 mg dva puta na dan (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,63	7,53	7,66
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,45	-0,61	-0,01
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	90,59	90,44	90,37
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,8	-3,2	-0,6
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/P ^c

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

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

^c Nije primjenjivo.

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

Aktivno-kontrolirana ispitivanja

Kanagliflozin je bio uspoređen s glimepiridom kao dvojnou terapijom s metforminom i sa sitagliptinom kao trojnou terapijom s metforminom i sulfonilurejom (tablica 5). Kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan kao dvojnou terapija s metforminom izazvao je slična smanjenja HbA_{1c} od početne vrijednosti, a 300 mg je izazvao superiorna (p<0,05) smanjenja HbA_{1c} u usporedbi s glimepiridom, te prema tome pokazao neinferiornost. Niži udio bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput na dan (5,6%) i kanagliflozinom od 300 mg jedanput na dan (4,9%) doživjelo je barem jednu epizodu/događaj hipoglikemije tijekom 52 tjedna liječenja u usporedbi sa skupinom liječenom glimepiridom (34,2%). U ispitivanju u kojem je kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan uspoređen sa sitagliptinom od 100 mg u trojnoj terapiji s metforminom i sulfonilurejom, kanagliflozin

je pokazao neinferiorno ($p < 0,05$) i superiorno ($p < 0,05$) smanjenje HbA_{1c} u odnosu na sitagliptin. Incidencija za epizodu/događaj hipoglikemije s kanagliflozinom od 300 mg jedanput na dan i sa sitagliptinom od 100 mg bila je 40,7% odnosno 43,2%. Također su uočena značajna poboljšanja tjelesne težine i smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u usporedbi i s glimepiridom i sa sitagliptinom.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti iz aktivno-kontroliranih ispitivanja^a

Usporedba s glimepiridom kao dvojnomo terapijom s metforminom (52 tjedna)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrirani) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,78	7,79	7,83
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-0,82	-0,93	-0,81
Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	86,8	86,6	86,6
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-4,2	-4,7	1,0
Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/P ^c
Usporedba s sitagliptinom kao trojnom terapijom s metforminom i sulfonilurejom (52 tjedna)			
	Kanagliflozin 300 mg + metformin i sulfonilureja (N=377)		Sitagliptin 100mg + metformin i sulfonilureja (N=378)
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,12		8,13
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-1,03		-0,66
Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	87,6		89,6
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-2,5		0,3
Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/P ^c

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

^b $p < 0,05$.

^c Nije primjenjivo.

^d $p < 0,001$.

Posebne populacije

U dva ispitivanja provedena s posebnim populacijama (stariji bolesnici i bolesnici s kardiovaskularnom bolešću ili s visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti), kanagliflozin je bolesnicima dodan uz trenutno stabilno liječenje dijabetesa (dijeta, monoterapija ili kombinirano liječenje).

Stariji bolesnici

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

Glukoza u plazmi natašte

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

Postprandijalna glukoza

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

Tjelesna težina

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

Podskupina bolesnika (N=208) iz dvojne terapije ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom s metforminom u kojem su bili podvrgnuti denzitometriji X-zrakama dualne energije (DXA) i kompjuteriziranoj tomografiji (CT) abdomena za procjenu sastava tijela, pokazao je da se oko dvije trećine gubitka težine s kanagliflozinom dogodio zbog gubitka mase masnoće uz sličan gubitak visceralne i abdominalne supkutane masnoće. Dvjesto i jedanaest (211) bolesnika iz kliničkih ispitivanja sa starijim bolesnicima sudjelovali su u podispitivanju sastava tijela korištenjem DXA analize sastava tijela. Ono je pokazalo da je približno dvije trećine gubitka težine povezanih s kanagliflozinom u odnosu na placebo bilo uzrokovano gubitkom težine masnoće. Nije bilo značajnih promjena gustoće kostiju trabekularnih i kortikalnih regija.

Kardiovaskularna sigurnost

Unaprijed planirana prijevremena meta-analiza provedena je s definiranim velikim kardiovaskularnim događajima iz ispitivanja faze 2 i 3 u 9632 bolesnika s dijabetesom tipa 2, uključujući 4327 bolesnika (44,9%) s kardiovaskularnim bolestima ili s visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti, koji su sudjelovali u kardiovaskularnom ispitivanju koje je bilo u tijeku. Omjer rizika za mješoviti primarni ishod (vrijeme do događaja kardiovaskularne smrti, ne-smrtonosnog moždanog udara, ne-smrtonosnog infarkta miokarda i nestabilne angina koja je zahtijevala hospitalizaciju) za kanagliflozin (udružene obje doze) *naspram* kombinirane usporedne aktivne lijekove i placebo komparatore bio je 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); stoga, nije bilo dokaza o porastu kardiovaskularnog rizika s kanagliflozinom u usporedbi s komparatorima. Omjer rizika za doze od 100 mg i 300 mg jedanput na dan bio je sličan.

Krvni tlak

Analizom četiri 26-tjedna, placebo-kontrolirana ispitivanja (N=2313), liječenje kanagliflozinom od 100 mg i 300 mg jedanput na dan dovelo je do smanjenja srednjih vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka od -3,9 mmHg odnosno -5,3 mmHg, u usporedbi s placebo (-0,1 mmHg) i manjeg učinka na dijastolički krvni tlak s promjenom srednjih vrijednosti uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 300 mg jedanput na dan od -2,1 mmHg odnosno -2,5 mmHg, u usporedbi s placebo (-0,3 mmHg). Nije bilo značajnije promjene srčane frekvencije.

Bolesnici s početnom vrijednosti HbA_{1c} > 10% do ≤ 12%

Podispitivanje bolesnika s početnim vrijednostima HbA_{1c} > 10% do ≤ 12% uz kanagliflozin kao monoterapiju rezultiralo je smanjenjem od početne vrijednosti HbA_{1c} (koji nije prilagođen prema placebo) od -2,13% odnosno -2,56% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg, jedanput na dan.

METFORMIN

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

VOKANAMET

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

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

KANAGLIFLOZIN

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

Apsorpcija

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

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije (V_d) kanagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon jedne intravenske infuzije u zdravih ispitanika bila je 119 litara, što ukazuje na opsežnu distribuciju u tkiva. Kanagliflozin se opsežno veže na proteine u plazmi (99%), uglavnom na albumin. Vežanje na proteine je neovisno o koncentraciji kanagliflozina u plazmi. Vežanje na proteine nije značajno promijenjeno u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije.

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

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

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

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Otvoreno ispitivanje jedne doze procijenilo je farmakokinetiku kanagliflozina od 200 mg u ispitanika s nejednakim stupnjem oštećenja bubrega (klasificirano pomoću CrCl temeljeno na Cockroft-Gaultovoj jednadžbi) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Ispitivanje je uključilo 8 ispitanika s normalnom

funkcijom bubrega ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ mL/min}$), 8 ispitanika s blagim oštećenjem bubrega (CrCl 50 mL/min do $< 80 \text{ mL/min}$), 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCl 30 mL/min do $< 50 \text{ mL/min}$), 8 ispitanika s teškim oštećenjem bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$), kao i 8 ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti.

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

Kanagliflozin se zanemarivo uklanjao hemodijalizom.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

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

Te razlike ne smatraju se klinički značajnim.

Stariji (≥ 65 godina starosti)

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

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike kanagliflozina u pedijatrijskih bolesnika.

Druge posebne populacije

Farmakogenetika

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

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

METFORMIN

Apsorpcija

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

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

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kanagliflozin

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

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

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

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

Ispitivanje u mladunčadi štakora kojima je kanagliflozin primijenjen od dana 1 do dana 90 postnatalno, nije pokazalo povećanu osjetljivost u usporedbi s učincima koji su uočeni u odraslih štakora. Međutim, dilatacija bubrežne nakapnice primijećena je na razinama izloženosti pri kojoj nema uočljivih učinaka (NOEL od engl. *No Observed Effect Level*) pri izloženostima 2,4 puta i 0,6 puta

kliničke izloženosti pri dozama od 100 mg odnosno 300 mg, te se nije u potpunosti povratila tijekom otprilike 1-mjesečnog razdoblja oporavka. Trajni bubrežni nalazi u mladunčadi štakora najvjerojatnije se mogu pripisati smanjenoj sposobnosti bubrega u razvoju štakora koji bi mogao podnijeti kanagliflozinom izazvan porast volumena mokraće, budući da funkcionalno sazrijevanje bubrega u štakora traje tijekom 6 tjedna starosti.

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

Metformin

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

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

Kanagliflozin/metformin

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica

50 mg/1000 mg:
makrogol (3350)

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Veličine pakiranja:

1 x 20 filmom obloženih tableta

1 x 60 filmom obloženih tableta

180 (3 x 60) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. travnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vokanamet je indiciran u odraslih u dobi od 18 godina i starijih sa šećernom bolešću tipa 2, kao dopuna uz dijetu i tjelovježbu, za poboljšanje regulacije glikemije:

- u bolesnika koji uz maksimalno podnošljive doze metformina u monoterapiji nemaju adekvatnu regulaciju
- u bolesnika kod kojih maksimalne podnošljive doze metformina, zajedno s drugim lijekovima koji snižavaju glukozu uključujući inzulin, ne omogućavaju adekvatnu regulaciju glikemije (za dostupne podatke o različitim vrstama dodatnih terapija vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1)
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom kanagliflozina i metformina u pojedinačnim tabletama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Za bolesnike koji nisu adekvatno regulirani uz maksimalne podnošljive doze metformina

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

Za bolesnike koji prelaze s pojedinačnih tableta kanagliflozina i metformina

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

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

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

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

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

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina starosti)

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

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

U bolesnika s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR) 60 mL/min/1,73 m² do < 90 mL/min/1,73 m² ili s klirensom kreatinina (CrCl) od 60 mL/min do < 90 mL/min, nije potrebna prilagodba doze.

Vokanamet se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 60 mL/min/1,73m² ili CrCl < 60 mL/min) zbog djelatne tvari metformina (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

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

U slučaju propuštanja doze, bolesnik ju treba uzeti čim primijeti da je propuštena, osim ako je blizu vrijeme za uzimanje slijedeće doze, tada bolesnik mora preskočiti propuštenu dozu i uzeti lijek kada je vrijeme za slijedeću redovnu dozu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1);
- Dijabetička ketoacidoza, dijabetička prekoma;
- Umjereno i teško oštećenje bubrežne funkcije (bolesnici s eGFR < 60 mL/min/1,73 m² ili CrCl < 60 mL/min), (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4);
- Akutna stanja s potencijalom promjene bubrežne funkcije kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok (vidjeti dio 4.4);
- Akutna ili kronična bolest koja može izazvati hipoksiju tkiva kao što je: srčano ili respiratorno zatajenje, nedavni infarkt miokarda, šok;
- Oštećenje jetrene funkcije, akutno trovanje alkoholom, alkoholizam (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Vokanamet nije ispitan u bolesnika s dijabetesom tipa 1, stoga se ne preporučuje njegovo uzimanje u ovih bolesnika.

Laktacidoza

Laktacidoza je rijetka, ali ozbiljna (visok mortalitet u slučaju izostanka hitnog liječenja) metabolička komplikacija koja se može javiti uslijed nakupljanja metformina. Prijavljeni slučajevi laktacidoze u bolesnika na metforminu prvenstveno su se pojavili u bolesnika s dijabetesom i značajnim zatajenjem bubrežne funkcije. Incidencija laktacidoze može se i mora smanjiti, procjenjujući i druge povezane faktore rizika, kao što su slabo kontroliran dijabetes, ketoza, produljeno gladovanje, prekomjeren unos alkohola, oštećenje jetrene funkcije i bilo koje stanje povezano s hipoksijom.

Dijagnoza

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

Nakon toga mogu uslijediti acidozna dispneja, bol u abdomenu, hipotermija i koma. Dijagnostički laboratorijski nalazi su snižen pH krvi, razina laktata u krvi iznad 5 mmol/L i povišen anionski rascjep, te povišen omjer laktat/piruvat. U slučaju sumnje na metaboličku acidozu, liječenje lijekom mora se prekinuti, te se bolesnik mora odmah hospitalizirati (vidjeti dio 4.9). Liječnici moraju bolesnike upozoriti na rizike i simptome laktacidoze.

Bubrežna funkcija

Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, i da nakupljanje metformina može precipitirati laktacidozu, prije početka liječenja i redovito nakon toga moraju se odrediti eGFR ili klirens kreatinina:

- najmanje jedanput godišnje u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega
- najmanje dva do četiri puta godišnje u bolesnika s eGFR (klirens kreatinina) na donjim granicama normale i u starijih bolesnika.

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

Primjena jodnih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava u radiološkim ispitivanjima može uzrokovati zatajenje bubrega. To može dovesti do nakupljanja metformina i može povećati rizik za laktacidozu. Uzimanje lijeka Vokanamet mora se prekinuti prije ili za vrijeme ispitivanja, te se ne smije ponovno uvoditi dok nije prošlo 48 sati, te jedino nakon što se ponovnom procijenjenom funkcijom bubrega ustanovi da je ona normalna (vidjeti dio 4.5).

Operativni zahvat

Budući da Vokanamet sadrži metformin, liječenje se mora prekinuti 48 sati prije elektivnog operativnog zahvata pod općom, spinalnom ili periduralnom anestezijom. Liječenje se može ponovno započeti, ne ranije od 48 sati nakon operativnog zahvata ili nastavka peroralne prehrane i isključivo uz uspostavljenu normalnu funkciju bubrega.

Primjena u bolesnika s rizikom pojave nuspojava povezanih s deplecijom volumena

Zbog svog mehanizma djelovanja, kanagliflozin, povećavajući ekskreciju glukoze urinom (UGE) inducira osmotsku diurezu, što može reducirati intravaskularni volumen i smanjiti krvni tlak (vidjeti dio 5.1). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kanagliflozina, povećanje nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija ili hipotenzija) češće je primijećeno uz dnevnu dozu od 300 mg i češće su zabilježene u prva tri mjeseca (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih kanagliflozinom izazvano smanjenje krvnog tlaka može predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s anamnezom hipotenzije, bolesnika na diureticima ili u starijih bolesnika (≥ 65 godina starosti) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

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

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

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

Dijabetička ketoacidoza

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući kanagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući i slučajeve opasne po život. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama kanagliflozina.

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

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

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U oba slučaja, liječenje kanagliflozinom može se ponovno započeti nakon što se bolesnikovo stanje stabiliziralo.

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

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

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

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

Povišen hematokrit

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

Stariji (> 65 godina starosti)

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

Genitalne gljivične infekcije

Sukladno mehanizmu inhibicije kotransportera natrij glukoza 2 (SGLT2) s porastom izlučivanja glukoze urinom, u kliničkim ispitivanjima prijavljena je vulvovaginalna kandidijaza u žena, a u muškaraca balanitis ili balanopostitis (vidjeti dio 4.8). Muški i ženski bolesnici s anamnezom genitalnih gljivičnih infekcija su češće razvijali infekciju. Balanitis ili balanopostitis su se primarno javili u neobrezanih muških bolesnika. U rijetkim slučajevima, prijavljena je fimozna te je u nekim slučajevima izvršena cirkumcizija. Većinu genitalnih gljivičnih infekcija liječilo se topikalnim antimikoticima, bilo da je lijek propisao liječnik ili su se bolesnici liječili sami, uz nastavak liječenja lijekom Vokanamet.

Zatajenje srca

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

Laboratorijski nalazi mokraće

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

KANAGLIFLOZIN

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

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

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

Inzulin i inzulinski sekretagozi

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

Farmakokinetičke interakcije

Djelovanje drugih lijekova na kanagliflozin

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

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

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

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

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

Učinci kanagliflozina na druge lijekove

Digoksin

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

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

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

Interferencija s lijekovima/laboratorijskim pretragama

1,5-AG testovi

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

METFORMIN

Kombinacije koje se ne preporučuju

Alkohol

Postoji povećan rizik za laktacidozu tijekom akutne alkoholne intoksikacije (naročito u slučaju gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja jetrene funkcije) radi metformina, djelatne tvari u lijeku Vokanamet (vidjeti dio 4.4). Mora se izbjegavati konzumiranje alkohola i lijekova koji sadrže alkohol.

Kontrastna sredstva na bazi joda

Intravaskularna primjena kontrastnih sredstava na bazi joda u radiološkim pretragama može uzrokovati zatajenje bubrega, rezultirajući nakupljanjem metformina i rizikom za laktacidozu. Stoga se uzimanje lijeka Vokanamet mora prekinuti prije ili za vrijeme ispitivanja, i ne smije se ponovno uvoditi dok ne prođe 48 sati, te dok se ponovnom procijenjenom funkcije bubrega ne ustanovi da je normalna (vidjeti dio 4.4).

Kationski lijekovi

Kationski lijekovi koji se eliminiraju putem bubrežne tubularne sekrecije (npr. cimetidin) mogu stupiti u interakciju s metforminom natječući se za zajedničke transportne sustave u bubregu. Ispitivanje koje je provedeno u sedam normalnih zdravih dobrovoljaca pokazalo je da je cimetidin od 400 mg dva puta na dan, povišio AUC metformina za 50%, a C_{max} za 81%. Stoga, kada se istodobno primjenjuju

kationski lijekovi koji se eliminiraju bubrežnom tubularnom sekrecijom, u obzir se mora uzeti strogi nadzor kontrole glikemije, prilagodba doze unutar preporučenog doziranja i promjene u liječenju dijabetesa (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza pri uporabi

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ograničeni podaci proizašli iz upotrebe metformina u trudnica ne ukazuju na povećani rizik kongenitalnih malformacija. Ispitivanja metformina na životinjama ne ukazuju na štetne učinke vezano uz trudnoću, embrijski ili fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

KANAGLIFLOZIN

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost kanagliflozina bila je procijenjena u 10 285 bolesnika s dijabetesom tipa 2, uključujući 5 151 bolesnika liječenih kanagliflozinom u kombinaciji s metforminom. Dodatno, provedeno je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze II s doziranjem dva puta na dan, u trajanju od 18 tjedana (kanagliflozin od 50 mg ili 150 mg kao dodatno liječenje s metforminom od 500 mg) s 279 bolesnika od kojih je 186 bolesnika bilo liječeno kanagliflozinom kao dodatnom terapijom uz liječenje metforminom.

Primarna procjena sigurnosti i podnošljivosti provedena analizom udruženih podataka (n=2313) iz četiri 26-tjedna placebom kontrolirana klinička ispitivanja (monoterapija i dodatna terapija s metforminom, metforminom i sulfonilurejom, i metforminom i pioglitazonom). Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom, vulvovaginalna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava, poliurija ili polakizurija (tj. učestalo mokrenje). Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja kod $\geq 0,5\%$ svih bolesnika liječenih kanagliflozinom u ovim ispitivanjima bile su vulvovaginalna kandidijaza (0,7% ženskih bolesnika) i balanitis ili balanopostitis (0,5% muških bolesnika). Dodatne analize sigurnosti (uključujući dugotrajne podatke) iz podataka cijelog programa za kanagliflozin (placebo i aktivno kontrolirana ispitivanja) bila su provedena radi procjene prijavljenih štetnih događaja da bi se prepoznale nuspojave (vidjeti tablicu 1) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u tablici 1 temelje se na analizi udruženih podataka iz četiri 26-tjedna placebom kontrolirana ispitivanja (n=2313) opisana iznad. Nuspojave prijavljene tijekom primjene kanagliflozina nakon stavljanja u promet u svijetu su također uključene u ovu tablicu. Niže navedene nuspojave, poredane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava (SOC). Kategorije učestalosti su definirane prema sljedećem sporazumu: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebo kontroliranih ispitivanja^a i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
vrlo često	Hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom
manje često	Dehidracija*
rijetko	Dijabetička ketoacidoza**
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
manje često	Posturalna omaglica*, sinkopa*
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
manje često	Hipotenzija*, ortostatska hipotenzija*
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
često	Konstipacija, žed ^b , mučnina
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
manje često	Osip ^c , urtikarija
nepoznato	Angioedem ^d

<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
manje često	Fraktura kostiju ^c
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
često	Poliurija ili polakizurija ^f , infekcija mokraćnog sustava (pielonefritis i urosepsa prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet)
manje često	Zatajenje bubrega (većinom u kontekstu deplecije volumena)
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
vrlo često	Vulvovaginalna kandidijaza ^{** g}
često	Balanitis ili balanopostitis ^{** h}
<i>Pretrage</i>	
često	Dislipidemija ⁱ , povišen hematokrit ^{** j}
manje često	Povišen kreatinin u krvi ^{** k} , povišena urea u krvi ^{** l} , povišen kalij u krvi ^{** m} , povišeni fosfati u krvi ⁿ

* Povezano s deplecijom volumena; vidjeti dio 4.4.

** Vidjeti dio 4.4.

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

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

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

^d Temeljeno na iskustvu nakon stavljanja kanagliflozina u promet.

^e Fraktura kostiju bila je prijavljena u 0,7% i 0,6% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg, u usporedbi s 0,3% za placebo. Vidjeti odjeljak frakture kostiju ispod za dodatne informacije.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s deplecijom volumena

U analizi udruženih podataka iz četiri 26-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja incidencija svih nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija, dehidracija i sinkopa) bila je 1,2% za kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan, 1,3% za kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan i 1,1% za placebo. Incidencija uz liječenje kanagliflozinom u dva aktivno kontrolirana ispitivanja bila je slična komparatorima.

U ciljanom kardiovaskularnom ispitivanju, u kojem su bolesnici općenito bili stariji i imali su veću stopu komplikacija dijabetesa, incidencija nuspojava povezanih s deplecijom volumena bila je 2,8% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan, 4,6% s kanagliflozinom od 300 mg jedanput na dan i 1,9% s placebom.

U svrhu procjene faktora rizika za te nuspojave, provedena je veća analiza udruženih podataka (N=9439) bolesnika iz osam kontroliranih ispitivanja faze 3 uključujući obje doze kanagliflozina. U ovoj udruženoj analizi, bolesnici na diureticima Henleove petlje, bolesnici s početnom vrijednosti eGFR 30 mL/min/1,73 m² do < 60 mL/min/1,73 m² i bolesnici starosti ≥ 75 godina imali su općenito veće incidencije ovih nuspojava. Za bolesnike na diureticima Henleove petlje, incidencije su bile 3,2% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 8,8% uz kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan u usporedbi s 4,7% u kontrolnoj skupini. Za bolesnike s početnom vrijednosti eGFR 30 mL/min/1,73 m² do < 60 mL/min/1,73 m² ili CrCl 30 do < 60 mL/min, incidencije su bile 4,8% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 8,1% uz kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan u usporedbi s 2,6% u kontrolnoj skupini. U bolesnika starosti ≥ 75 godina, incidencije su bile 4,9% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 8,7% uz kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan u usporedbi s 2,6% u kontrolnoj skupini (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U ciljanom kardiovaskularnom ispitivanju i većoj analizi udruženih podataka, prekidi liječenja zbog nuspojava povezanih s deplecijom volumena i zbog ozbiljnih nuspojava povezanih s deplecijom volumena, nisu povećani uz kanagliflozin.

Hipoglikemija uz dodatnu terapiju s inzulinom ili inzulinskim sekretagogima

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

Genitalne gljivične infekcije

Vulvovaginalna kandidijaza (uključujući vulvovaginitis i vulvovaginalnu gljivičnu infekciju) bila je prijavljena u 10,4% i 11,4% ženskih bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput dnevno odnosno kanagliflozinom od 300 mg jedanput dnevno, u usporedbi s 3,2% u ženskih bolesnika liječenih placebom. Većina prijavljenih vulvovaginalnih kandidijaza pojavila se tijekom prva četiri mjeseca liječenja kanagliflozinom. Među ženskim bolesnicima koje uzimaju kanagliflozin, 2,3% je doživjelo više od jedne infekcije. Ukupno, 0,7% svih ženskih bolesnika prekinulo je uzimanje kanagliflozina zbog vulvovaginalne kandidijaze (vidjeti dio 4.4).

Balanitis ili balanopostitis uzrokovani kandidom bili su prijavljeni u 4,2% i 3,7% muških bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput dnevno odnosno kanagliflozinom od 300 mg jedanput dnevno, u usporedbi s 0,6% u muških bolesnika liječenih placebom. Među muškim bolesnicima koji uzimaju kanagliflozin 0,9% imalo je više od jedne infekcije. Sveukupno, 0,5% muških bolesnika prekinulo je uzimanje kanagliflozina zbog balanitisa ili balanopostitisa uzrokovanog kandidom. U rijetkim slučajevima, prijavljena je fimozis, te je u nekim slučajevima izvršena cirkumcizija (vidjeti dio 4.4).

Infekcije mokraćnog sustava

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

Frakture kostiju

U kardiovaskularnom ispitivanju s 4327 bolesnika s poznatim ili s visokim rizikom za kardiovaskularnu bolest, stope incidencije fraktura kostiju bile su 1,6; 1,6 i 1,1 na 100 bolesnik-godina izloženosti kanagliflozinu od 100 mg, kanagliflozinu od 300 mg odnosno placebo s neuravnoteženošću fraktura koje su se inicijalno javljale tijekom prvih 26 tjedana liječenja. U drugim ispitivanjima dijabetesa tipa 2 s kanagliflozinom, koja su uključila opću populaciju s dijabetesom i otprilike 5800 bolesnika, nije uočena razlika u riziku za frakture u odnosu na kontrolu. Nakon 104 tjedna liječenja, kanagliflozin nije štetno utjecao na mineralnu gustoću kostiju.

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina starosti)

Analizom udruženih podataka osam placebo kontroliranih i aktivno kontroliranih ispitivanja, sigurnosni profil u starijih bolesnika općenito je u skladu s onim u mlađih bolesnika. Bolesnici starosti ≥ 75 godina imali su veću incidenciju nuspojava povezanih s deplecijom volumena (poput posturalne omaglice, ortostatske hipotenzije, hipotenzije) s incidencijama od 4,9%; 8,7% i 2,6% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput dnevno, kanagliflozin od 300 mg jedanput dnevno, odnosno u kontrolnoj skupini. Snižena eGFR (-3,6% i -5,2%) bila su prijavljena s kanagliflozinom od 100 mg odnosno kanagliflozinom od 300 mg, u usporedbi s kontrolnom skupinom (-3,0%) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Metformin

Tablica 2 prikazuje nuspojave, prema SOC-u i kategoriji učestalosti, prijavljene u bolesnika koji su primili metformin u monoterapiji, i koje nisu bile zabilježene u bolesnika koji su primili kanagliflozin. Kategorije učestalosti temeljene su na informacijama koje su dostupne u Sažetku opisa svojstava lijeka za metformin.

Tablica 2: Učestalost nuspojava metformina koje su identificirane u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

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

^a Dugotrajno liječenje metforminom bilo je povezano sa smanjenom apsorpcijom vitamina B₁₂, što vrlo rijetko može dovesti do klinički značajne deficijencije vitamina B₁₂ (npr. megaloblastične anemije).

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Kanagliflozin

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

Metformin

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

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih antidijabetika. ATK oznaka: A10BD16.

Mehanizam djelovanja

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

KANAGLIFLOZIN

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

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

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

METFORMIN

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

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:

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

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

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

Farmakodinamički učinci kanagliflozina

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

KANAGLIFLOZIN

Ukupno 10 285 bolesnika s dijabetesom tipa 2 sudjelovalo je u devet dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti koje su provedene radi procjene djelotvornosti kanagliflozina na regulaciju glikemije, uključujući 5 151 bolesnika liječenih kanagliflozinom u kombinaciji s metforminom. Raspodjela po rasama bolesnika koji su primili kanagliflozin bila je 72% bijelaca, 16% azijata, 4% crnaca i 8% ostalih skupina. 16% bolesnika bilo je hispano porijekla. Otprilike 58% bolesnika bili su muškarci. Bolesnici su imali ukupnu srednju vrijednost godina 59,6 godina (raspon 21 godina do 96 godina), s 3082 bolesnika starosti ≥ 65 godina i 510 bolesnika starosti ≥ 75 godina. 58% bolesnika imalo je indeks tjelesne težine (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebo-kontrolirana ispitivanja

Kanagliflozin je ispitivan kao dvojna terapija s metforminom, dvojna terapija sa sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i pioglitazonom te kao dodatna terapija s inzulinom i kao monoterapija (tablica 3). Općenito, kanagliflozin je imao klinički i statistički značajne ($p < 0,001$) rezultate u odnosu na placebo u regulaciji glikemije, uključujući HbA_{1c}, postotak bolesnika koji su postigli glikozilirani hemoglobin (HbA_{1c}) < 7%, promjenu u odnosu na početnu vrijednost glukoze u plazmi natašte (FPG) i 2-satne postprandijalne glukoze (PPG). Dodatno, u odnosu na placebo uočena su smanjenja tjelesne težine i sistoličkog krvnog tlaka.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz placebo-kontroliranih kliničkih ispitivanja^a

Dvojna terapija s metforminom (26 tjedana)			
	Kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,94	7,95	7,96
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,79	-0,94	-0,17
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	88,7	85,4	86,7
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-3,7	-4,2	-1,2
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/P ^c
Trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom (26 tjedana)			
	Kanagliflozin + metformin i sulfonilureja		Placebo + metformin i sulfonilureja (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,13	8,13	8,12
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,85	-1,06	-0,13
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	93,5	93,5	90,8
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,1	-2,6	-0,7
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/P ^c
Dodatna terapija s inzulinom^d (18 tjedana)			
	Kanagliflozin + inzulin		Placebo + inzulin (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,33	8,27	8,20
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,63	-0,72	0,01
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/P ^c

Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	96,9	96,7	97,7
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-1,8	-2,3	0,1
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/P ^c

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

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

^c Nije primjenjivo.

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

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

U ciljanom ispitivanju pokazano je da je istovremena primjena kanagliflozina od 50 mg i 150 mg dva puta na dan kao dvojna terapija s metforminom imala klinički i statistički značajne rezultate u odnosu na placebo u kontroli glikemije, uključujući HbA_{1c}, postotak bolesnika koji postižu HbA_{1c} < 7%, promjena od početne vrijednosti FPG, i smanjenja tjelesne težine kao što su prikazani u tablici 4.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz placebom-kontroliranog kliničkog ispitivanja kanagliflozina doziranog dva puta na dan^a

	Kanagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg dva puta na dan (N=93)	150 mg dva puta na dan (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,63	7,53	7,66
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,45	-0,61	-0,01
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	90,59	90,44	90,37
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,8	-3,2	-0,6
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/P ^c

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

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

^c Nije primjenjivo.

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

Aktivno-kontrolirana ispitivanja

Kanagliflozin je bio uspoređen s glimepiridom kao dvojnou terapijom s metforminom i sa sitagliptinom kao trojnou terapijom s metforminom i sulfonilurejom (tablica 5). Kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan kao dvojnou terapija s metforminom izazvao je slična smanjenja HbA_{1c} od početne vrijednosti, a 300 mg je izazvao superiorna (p<0,05) smanjenja HbA_{1c} u usporedbi s glimepiridom, te prema tome pokazao neinferiornost. Niži udio bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput na dan (5,6%) i kanagliflozinom od 300 mg jedanput na dan (4,9%) doživjelo je barem jednu epizodu/događaj hipoglikemije tijekom 52 tjedna liječenja u usporedbi sa skupinom liječenom glimepiridom (34,2%). U ispitivanju u kojem je kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan uspoređen sa sitagliptinom od 100 mg u trojnoj terapiji s metforminom i sulfonilurejom, kanagliflozin

je pokazao neinferiorno ($p < 0,05$) i superiorno ($p < 0,05$) smanjenje HbA_{1c} u odnosu na sitagliptin. Incidencija za epizodu/događaj hipoglikemije s kanagliflozinom od 300 mg jedanput na dan i sa sitagliptinom od 100 mg bila je 40,7% odnosno 43,2%. Također su uočena značajna poboljšanja tjelesne težine i smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u usporedbi i s glimepiridom i sa sitagliptinom.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti iz aktivno-kontroliranih ispitivanja^a

Usporedba s glimepiridom kao dvojnomo terapijom s metforminom (52 tjedna)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrirani) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,78	7,79	7,83
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-0,82	-0,93	-0,81
Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	86,8	86,6	86,6
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-4,2	-4,7	1,0
Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/P ^c
Usporedba s sitagliptinom kao trojnom terapijom s metforminom i sulfonilurejom (52 tjedna)			
	Kanagliflozin 300 mg + metformin i sulfonilureja (N=377)		Sitagliptin 100mg + metformin i sulfonilureja (N=378)
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,12		8,13
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-1,03		-0,66
Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	87,6		89,6
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-2,5		0,3
Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/P ^c

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

^b $p < 0,05$.

^c Nije primjenjivo.

^d $p < 0,001$.

Posebne populacije

U dva ispitivanja provedena s posebnim populacijama (stariji bolesnici i bolesnici s kardiovaskularnom bolešću ili s visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti), kanagliflozin je bolesnicima dodan uz trenutno stabilno liječenje dijabetesa (dijeta, monoterapija ili kombinirano liječenje).

Stariji bolesnici

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

Glukoza u plazmi natašte

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

Postprandijalna glukoza

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

Tjelesna težina

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

Podskupina bolesnika (N=208) iz dvojne terapije ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom s metforminom u kojem su bili podvrgnuti denzitometriji X-zrakama dualne energije (DXA) i kompjuteriziranoj tomografiji (CT) abdomena za procjenu sastava tijela, pokazao je da se oko dvije trećine gubitka težine s kanagliflozinom dogodio zbog gubitka mase masnoće uz sličan gubitak visceralne i abdominalne supkutane masnoće. Dvjesto i jedanaest (211) bolesnika iz kliničkih ispitivanja sa starijim bolesnicima sudjelovali su u podispitivanju sastava tijela korištenjem DXA analize sastava tijela. Ono je pokazalo da je približno dvije trećine gubitka težine povezanih s kanagliflozinom u odnosu na placebo bilo uzrokovano gubitkom težine masnoće. Nije bilo značajnih promjena gustoće kostiju trabekularnih i kortikalnih regija.

Kardiovaskularna sigurnost

Unaprijed planirana prijevremena meta-analiza provedena je s definiranim velikim kardiovaskularnim događajima iz ispitivanja faze 2 i 3 u 9632 bolesnika s dijabetesom tipa 2, uključujući 4327 bolesnika (44,9%) s kardiovaskularnim bolestima ili s visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti, koji su sudjelovali u kardiovaskularnom ispitivanju koje je bilo u tijeku. Omjer rizika za mješoviti primarni ishod (vrijeme do događaja kardiovaskularne smrti, ne-smrtonosnog moždanog udara, ne-smrtonosnog infarkta miokarda i nestabilne angina koja je zahtijevala hospitalizaciju) za kanagliflozin (udružene obje doze) *naspram* kombinirane usporedne aktivne lijekove i placebo komparatore bio je 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); stoga, nije bilo dokaza o porastu kardiovaskularnog rizika s kanagliflozinom u usporedbi s komparatorima. Omjer rizika za doze od 100 mg i 300 mg jedanput na dan bio je sličan.

Krvni tlak

Analizom četiri 26-tjedna, placebo-kontrolirana ispitivanja (N=2313), liječenje kanagliflozinom od 100 mg i 300 mg jedanput na dan dovelo je do smanjenja srednjih vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka od -3,9 mmHg odnosno -5,3 mmHg, u usporedbi s placebo (-0,1 mmHg) i manjeg učinka na dijastolički krvni tlak s promjenom srednjih vrijednosti uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 300 mg jedanput na dan od -2,1 mmHg odnosno -2,5 mmHg, u usporedbi s placebo (-0,3 mmHg). Nije bilo značajnije promjene srčane frekvencije.

Bolesnici s početnom vrijednosti HbA_{1c} > 10% do ≤ 12%

Podispitivanje bolesnika s početnim vrijednostima HbA_{1c} > 10% do ≤ 12% uz kanagliflozin kao monoterapiju rezultiralo je smanjenjem od početne vrijednosti HbA_{1c} (koji nije prilagođen prema placebo) od -2,13% odnosno -2,56% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg, jedanput na dan.

METFORMIN

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

VOKANAMET

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

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

KANAGLIFLOZIN

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

Apsorpcija

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

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije (V_d) kanagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon jedne intravenske infuzije u zdravih ispitanika bila je 119 litara, što ukazuje na opsežnu distribuciju u tkiva. Kanagliflozin se opsežno veže na proteine u plazmi (99%), uglavnom na albumin. Vežanje na proteine je neovisno o koncentraciji kanagliflozina u plazmi. Vežanje na proteine nije značajno promijenjeno u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije.

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

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

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

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Otvoreno ispitivanje jedne doze procijenilo je farmakokinetiku kanagliflozina od 200 mg u ispitanika s nejednakim stupnjem oštećenja bubrega (klasificirano pomoću CrCl temeljeno na Cockroft-Gaultovoj jednadžbi) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Ispitivanje je uključilo 8 ispitanika s normalnom

funkcijom bubrega ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ mL/min}$), 8 ispitanika s blagim oštećenjem bubrega ($\text{CrCl} 50 \text{ mL/min}$ do $< 80 \text{ mL/min}$), 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega ($\text{CrCl} 30 \text{ mL/min}$ do $< 50 \text{ mL/min}$), 8 ispitanika s teškim oštećenjem bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$), kao i 8 ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti.

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

Kanagliflozin se zanemarivo uklanjao hemodijalizom.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

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

Te razlike ne smatraju se klinički značajnim.

Stariji (≥ 65 godina starosti)

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

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike kanagliflozina u pedijatrijskih bolesnika.

Druge posebne populacije

Farmakogenetika

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

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

METFORMIN

Apsorpcija

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

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

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kanagliflozin

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

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

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

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

Ispitivanje u mladunčadi štakora kojima je kanagliflozin primijenjen od dana 1 do dana 90 postnatalno, nije pokazalo povećanu osjetljivost u usporedbi s učincima koji su uočeni u odraslih štakora. Međutim, dilatacija bubrežne nakapnice primijećena je na razinama izloženosti pri kojoj nema uočljivih učinaka (NOEL od engl. *No Observed Effect Level*) pri izloženostima 2,4 puta i 0,6 puta

kliničke izloženosti pri dozama od 100 mg odnosno 300 mg, te se nije u potpunosti povratila tijekom otprilike 1-mjesečnog razdoblja oporavka. Trajni bubrežni nalazi u mladunčadi štakora najvjerojatnije se mogu pripisati smanjenoj sposobnosti bubrega u razvoju štakora koji bi mogao podnijeti kanagliflozinom izazvan porast volumena mokraće, budući da funkcionalno sazrijevanje bubrega u štakora traje tijekom 6 tjedna starosti.

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

Metformin

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

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

Kanagliflozin/metformin

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica

150 mg/850 mg:
makrogol (3350)

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Veličine pakiranja:

1 x 20 filmom obloženih tableta

1 x 60 filmom obloženih tableta

180 (3 x 60) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. travnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vokanamet je indiciran u odraslih u dobi od 18 godina i starijih sa šećernom bolešću tipa 2, kao dopuna uz dijetu i tjelovježbu, za poboljšanje regulacije glikemije:

- u bolesnika koji uz maksimalno podnošljive doze metformina u monoterapiji nemaju adekvatnu regulaciju
- u bolesnika kod kojih maksimalne podnošljive doze metformina, zajedno s drugim lijekovima koji snižavaju glukozu uključujući inzulin, ne omogućavaju adekvatnu regulaciju glikemije (za dostupne podatke o različitim vrstama dodatnih terapija vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1)
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom kanagliflozina i metformina u pojedinačnim tabletama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Za bolesnike koji nisu adekvatno regulirani uz maksimalne podnošljive doze metformina

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

Za bolesnike koji prelaze s pojedinačnih tableta kanagliflozina i metformina

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

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

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

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

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

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina starosti)

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

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

U bolesnika s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR) 60 mL/min/1,73 m² do < 90 mL/min/1,73 m² ili s klirensom kreatinina (CrCl) od 60 mL/min do < 90 mL/min, nije potrebna prilagodba doze.

Vokanamet se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 60 mL/min/1,73m² ili CrCl < 60 mL/min) zbog djelatne tvari metformina (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

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

U slučaju propuštanja doze, bolesnik ju treba uzeti čim primijeti da je propuštena, osim ako je blizu vrijeme za uzimanje slijedeće doze, tada bolesnik mora preskočiti propuštenu dozu i uzeti lijek kada je vrijeme za slijedeću redovnu dozu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1);
- Dijabetička ketoacidoza, dijabetička prekoma;
- Umjereno i teško oštećenje bubrežne funkcije (bolesnici s eGFR < 60 mL/min/1,73 m² ili CrCl < 60 mL/min), (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4);
- Akutna stanja s potencijalom promjene bubrežne funkcije kao što su: dehidracija, teška infekcija, šok (vidjeti dio 4.4);
- Akutna ili kronična bolest koja može izazvati hipoksiju tkiva kao što je: srčano ili respiratorno zatajenje, nedavni infarkt miokarda, šok;
- Oštećenje jetrene funkcije, akutno trovanje alkoholom, alkoholizam (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Vokanamet nije ispitan u bolesnika s dijabetesom tipa 1, stoga se ne preporučuje njegovo uzimanje u ovih bolesnika.

Laktacidoza

Laktacidoza je rijetka, ali ozbiljna (visok mortalitet u slučaju izostanka hitnog liječenja) metabolička komplikacija koja se može javiti uslijed nakupljanja metformina. Prijavljeni slučajevi laktacidoze u bolesnika na metforminu prvenstveno su se pojavili u bolesnika s dijabetesom i značajnim zatajenjem bubrežne funkcije. Incidencija laktacidoze može se i mora smanjiti, procjenjujući i druge povezane faktore rizika, kao što su slabo kontroliran dijabetes, ketoza, produljeno gladovanje, prekomjeren unos alkohola, oštećenje jetrene funkcije i bilo koje stanje povezano s hipoksijom.

Dijagnoza

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

Nakon toga mogu uslijediti acidozna dispneja, bol u abdomenu, hipotermija i koma. Dijagnostički laboratorijski nalazi su snižen pH krvi, razina laktata u krvi iznad 5 mmol/L i povišen anionski rascjep, te povišen omjer laktat/piruvat. U slučaju sumnje na metaboličku acidozu, liječenje lijekom mora se prekinuti, te se bolesnik mora odmah hospitalizirati (vidjeti dio 4.9). Liječnici moraju bolesnike upozoriti na rizike i simptome laktacidoze.

Bubrežna funkcija

Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, i da nakupljanje metformina može precipitirati laktacidozu, prije početka liječenja i redovito nakon toga moraju se odrediti eGFR ili klirens kreatinina:

- najmanje jedanput godišnje u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega
- najmanje dva do četiri puta godišnje u bolesnika s eGFR (klirens kreatinina) na donjim granicama normale i u starijih bolesnika.

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

Primjena jodnih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava u radiološkim ispitivanjima može uzrokovati zatajenje bubrega. To može dovesti do nakupljanja metformina i može povećati rizik za laktacidozu. Uzimanje lijeka Vokanamet mora se prekinuti prije ili za vrijeme ispitivanja, te se ne smije ponovno uvoditi dok nije prošlo 48 sati, te jedino nakon što se ponovnom procijenjenom funkcijom bubrega ustanovi da je ona normalna (vidjeti dio 4.5).

Operativni zahvat

Budući da Vokanamet sadrži metformin, liječenje se mora prekinuti 48 sati prije elektivnog operativnog zahvata pod općom, spinalnom ili periduralnom anestezijom. Liječenje se može ponovno započeti, ne ranije od 48 sati nakon operativnog zahvata ili nastavka peroralne prehrane i isključivo uz uspostavljenu normalnu funkciju bubrega.

Primjena u bolesnika s rizikom pojave nuspojava povezanih s deplecijom volumena

Zbog svog mehanizma djelovanja, kanagliflozin, povećavajući ekskreciju glukoze urinom (UGE) inducira osmotsku diurezu, što može reducirati intravaskularni volumen i smanjiti krvni tlak (vidjeti dio 5.1). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kanagliflozina, povećanje nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija ili hipotenzija) češće je primijećeno uz dnevnu dozu od 300 mg i češće su zabilježene u prva tri mjeseca (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih kanagliflozinom izazvano smanjenje krvnog tlaka može predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s anamnezom hipotenzije, bolesnika na diureticima ili u starijih bolesnika (≥ 65 godina starosti) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

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

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

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

Dijabetička ketoacidoza

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući kanagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući i slučajeve opasne po život. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama kanagliflozina.

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

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

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U oba slučaja, liječenje kanagliflozinom može se ponovno započeti nakon što se bolesnikovo stanje stabiliziralo.

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

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

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

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

Povišen hematokrit

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

Stariji (> 65 godina starosti)

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

Genitalne gljivične infekcije

Sukladno mehanizmu inhibicije kotransportera natrij glukoza 2 (SGLT2) s porastom izlučivanja glukoze urinom, u kliničkim ispitivanjima prijavljena je vulvovaginalna kandidijaza u žena, a u muškaraca balanitis ili balanopostitis (vidjeti dio 4.8). Muški i ženski bolesnici s anamnezom genitalnih gljivičnih infekcija su češće razvijali infekciju. Balanitis ili balanopostitis su se primarno javili u neobrezanih muških bolesnika. U rijetkim slučajevima, prijavljena je fimozna te je u nekim slučajevima izvršena cirkumcizija. Većinu genitalnih gljivičnih infekcija liječilo se topikalnim antimikoticima, bilo da je lijek propisao liječnik ili su se bolesnici liječili sami, uz nastavak liječenja lijekom Vokanamet.

Zatajenje srca

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

Laboratorijski nalazi mokraće

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

KANAGLIFLOZIN

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

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

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

Inzulin i inzulinski sekretagozi

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

Farmakokinetičke interakcije

Djelovanje drugih lijekova na kanagliflozin

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

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

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

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

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

Učinci kanagliflozina na druge lijekove

Digoksin

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

Dabigatran

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

Simvastatin

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

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

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

Interferencija s lijekovima/laboratorijskim pretragama

1,5-AG testovi

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

METFORMIN

Kombinacije koje se ne preporučuju

Alkohol

Postoji povećan rizik za laktacidozu tijekom akutne alkoholne intoksikacije (naročito u slučaju gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja jetrene funkcije) radi metformina, djelatne tvari u lijeku Vokanamet (vidjeti dio 4.4). Mora se izbjegavati konzumiranje alkohola i lijekova koji sadrže alkohol.

Kontrastna sredstva na bazi joda

Intravaskularna primjena kontrastnih sredstava na bazi joda u radiološkim pretragama može uzrokovati zatajenje bubrega, rezultirajući nakupljanjem metformina i rizikom za laktacidozu. Stoga se uzimanje lijeka Vokanamet mora prekinuti prije ili za vrijeme ispitivanja, i ne smije se ponovno uvoditi dok ne prođe 48 sati, te dok se ponovnom procijenjenom funkcije bubrega ne ustanovi da je normalna (vidjeti dio 4.4).

Kationski lijekovi

Kationski lijekovi koji se eliminiraju putem bubrežne tubularne sekrecije (npr. cimetidin) mogu stupiti u interakciju s metforminom natječući se za zajedničke transportne sustave u bubregu. Ispitivanje koje je provedeno u sedam normalnih zdravih dobrovoljaca pokazalo je da je cimetidin od 400 mg dva puta na dan, povišio AUC metformina za 50%, a C_{max} za 81%. Stoga, kada se istodobno primjenjuju

kationski lijekovi koji se eliminiraju bubrežnom tubularnom sekrecijom, u obzir se mora uzeti strogi nadzor kontrole glikemije, prilagodba doze unutar preporučenog doziranja i promjene u liječenju dijabetesa (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza pri uporabi

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ograničeni podaci proizašli iz upotrebe metformina u trudnica ne ukazuju na povećani rizik kongenitalnih malformacija. Ispitivanja metformina na životinjama ne ukazuju na štetne učinke vezano uz trudnoću, embrijski ili fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

KANAGLIFLOZIN

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost kanagliflozina bila je procijenjena u 10 285 bolesnika s dijabetesom tipa 2, uključujući 5 151 bolesnika liječenih kanagliflozinom u kombinaciji s metforminom. Dodatno, provedeno je dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze II s doziranjem dva puta na dan, u trajanju od 18 tjedana (kanagliflozin od 50 mg ili 150 mg kao dodatno liječenje s metforminom od 500 mg) s 279 bolesnika od kojih je 186 bolesnika bilo liječeno kanagliflozinom kao dodatnom terapijom uz liječenje metforminom.

Primarna procjena sigurnosti i podnošljivosti provedena analizom udruženih podataka (n=2313) iz četiri 26-tjedna placebo kontrolirana klinička ispitivanja (monoterapija i dodatna terapija s metforminom, metforminom i sulfonilurejom, i metforminom i pioglitazonom). Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bile su hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom, vulvovaginalna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava, poliurija ili polakizurija (tj. učestalo mokrenje). Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja kod $\geq 0,5\%$ svih bolesnika liječenih kanagliflozinom u ovim ispitivanjima bile su vulvovaginalna kandidijaza (0,7% ženskih bolesnika) i balanitis ili balanopostitis (0,5% muških bolesnika). Dodatne analize sigurnosti (uključujući dugotrajne podatke) iz podataka cijelog programa za kanagliflozin (placebo i aktivno kontrolirana ispitivanja) bila su provedena radi procjene prijavljenih štetnih događaja da bi se prepoznale nuspojave (vidjeti tablicu 1) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u tablici 1 temelje se na analizi udruženih podataka iz četiri 26-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja (n=2313) opisana iznad. Nuspojave prijavljene tijekom primjene kanagliflozina nakon stavljanja u promet u svijetu su također uključene u ovu tablicu. Niže navedene nuspojave, poredane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava (SOC). Kategorije učestalosti su definirane prema sljedećem sporazumu: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebo kontroliranih ispitivanja^a i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
vrlo često	Hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom
manje često	Dehidracija*
rijetko	Dijabetička ketoacidoza**
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
manje često	Posturalna omaglica*, sinkopa*
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
manje često	Hipotenzija*, ortostatska hipotenzija*
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
često	Konstipacija, žed ^b , mučnina
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
manje često	Osip ^c , urtikarija
nepoznato	Angioedem ^d

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
manje često	Fraktura kostiju ^c
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često	Poliurija ili polakizurija ^f , infekcija mokraćnog sustava (pijelonefritis i urosepsa prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet)
manje često	Zatajenje bubrega (većinom u kontekstu deplecije volumena)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
vrlo često	Vulvovaginalna kandidijaza ^{** g}
često	Balanitis ili balanopostitis ^{** h}
Pretrage	
često	Dislipidemija ⁱ , povišen hematokrit ^{** j}
manje često	Povišen kreatinin u krvi ^{** k} , povišena urea u krvi ^{** l} , povišen kalij u krvi ^{** m} , povišeni fosfati u krvi ⁿ

* Povezano s deplecijom volumena; vidjeti dio 4.4.

** Vidjeti dio 4.4.

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

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

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

^d Temeljeno na iskustvu nakon stavljanja kanagliflozina u promet.

^e Fraktura kostiju bila je prijavljena u 0,7% i 0,6% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg, u usporedbi s 0,3% za placebo. Vidjeti odjeljak frakture kostiju ispod za dodatne informacije.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s deplecijom volumena

U analizi udruženih podataka iz četiri 26-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja incidencija svih nuspojava povezanih s deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija, dehidracija i sinkopa) bila je 1,2% za kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan, 1,3% za kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan i 1,1% za placebo. Incidencija uz liječenje kanagliflozinom u dva aktivno kontrolirana ispitivanja bila je slična komparatorima.

U ciljanom kardiovaskularnom ispitivanju, u kojem su bolesnici općenito bili stariji i imali su veću stopu komplikacija dijabetesa, incidencija nuspojava povezanih s deplecijom volumena bila je 2,8% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan, 4,6% s kanagliflozinom od 300 mg jedanput na dan i 1,9% s placebom.

U svrhu procjene faktora rizika za te nuspojave, provedena je veća analiza udruženih podataka (N=9439) bolesnika iz osam kontroliranih ispitivanja faze 3 uključujući obje doze kanagliflozina. U ovoj udruženoj analizi, bolesnici na diureticima Henleove petlje, bolesnici s početnom vrijednosti eGFR 30 mL/min/1,73 m² do < 60 mL/min/1,73 m² i bolesnici starosti ≥ 75 godina imali su općenito veće incidencije ovih nuspojava. Za bolesnike na diureticima Henleove petlje, incidencije su bile 3,2% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 8,8% uz kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan u usporedbi s 4,7% u kontrolnoj skupini. Za bolesnike s početnom vrijednosti eGFR 30 mL/min/1,73 m² do < 60 mL/min/1,73 m² ili CrCl 30 do < 60 mL/min, incidencije su bile 4,8% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 8,1% uz kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan u usporedbi s 2,6% u kontrolnoj skupini. U bolesnika starosti ≥ 75 godina, incidencije su bile 4,9% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 8,7% uz kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan u usporedbi s 2,6% u kontrolnoj skupini (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U ciljanom kardiovaskularnom ispitivanju i većoj analizi udruženih podataka, prekidi liječenja zbog nuspojava povezanih s deplecijom volumena i zbog ozbiljnih nuspojava povezanih s deplecijom volumena, nisu povećani uz kanagliflozin.

Hipoglikemija uz dodatnu terapiju s inzulinom ili inzulinskim sekretagogima

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

Genitalne gljivične infekcije

Vulvovaginalna kandidijaza (uključujući vulvovaginitis i vulvovaginalnu gljivičnu infekciju) bila je prijavljena u 10,4% i 11,4% ženskih bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput dnevno odnosno kanagliflozinom od 300 mg jedanput dnevno, u usporedbi s 3,2% u ženskih bolesnika liječenih placebom. Većina prijavljenih vulvovaginalnih kandidijaza pojavila se tijekom prva četiri mjeseca liječenja kanagliflozinom. Među ženskim bolesnicima koje uzimaju kanagliflozin, 2,3% je doživjelo više od jedne infekcije. Ukupno, 0,7% svih ženskih bolesnika prekinulo je uzimanje kanagliflozina zbog vulvovaginalne kandidijaze (vidjeti dio 4.4).

Balanitis ili balanopostitis uzrokovani kandidom bili su prijavljeni u 4,2% i 3,7% muških bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput dnevno odnosno kanagliflozinom od 300 mg jedanput dnevno, u usporedbi s 0,6% u muških bolesnika liječenih placebom. Među muškim bolesnicima koji uzimaju kanagliflozin 0,9% imalo je više od jedne infekcije. Sveukupno, 0,5% muških bolesnika prekinulo je uzimanje kanagliflozina zbog balanitisa ili balanopostitisa uzrokovanog kandidom. U rijetkim slučajevima, prijavljena je fimozis, te je u nekim slučajevima izvršena cirkumcizija (vidjeti dio 4.4).

Infekcije mokraćnog sustava

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

Frakture kostiju

U kardiovaskularnom ispitivanju s 4327 bolesnika s poznatim ili s visokim rizikom za kardiovaskularnu bolest, stope incidencije fraktura kostiju bile su 1,6; 1,6 i 1,1 na 100 bolesnik-godina izloženosti kanagliflozinu od 100 mg, kanagliflozinu od 300 mg odnosno placebo s neuravnoteženošću fraktura koje su se inicijalno javljale tijekom prvih 26 tjedana liječenja. U drugim ispitivanjima dijabetesa tipa 2 s kanagliflozinom, koja su uključila opću populaciju s dijabetesom i otprilike 5800 bolesnika, nije uočena razlika u riziku za frakture u odnosu na kontrolu. Nakon 104 tjedna liječenja, kanagliflozin nije štetno utjecao na mineralnu gustoću kostiju.

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina starosti)

Analizom udruženih podataka osam placebo kontroliranih i aktivno kontroliranih ispitivanja, sigurnosni profil u starijih bolesnika općenito je u skladu s onim u mlađih bolesnika. Bolesnici starosti ≥ 75 godina imali su veću incidenciju nuspojava povezanih s deplecijom volumena (poput posturalne omaglice, ortostatske hipotenzije, hipotenzije) s incidencijama od 4,9%; 8,7% i 2,6% uz kanagliflozin od 100 mg jedanput dnevno, kanagliflozin od 300 mg jedanput dnevno, odnosno u kontrolnoj skupini. Snižena eGFR (-3,6% i -5,2%) bila su prijavljena s kanagliflozinom od 100 mg odnosno kanagliflozinom od 300 mg, u usporedbi s kontrolnom skupinom (-3,0%) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Metformin

Tablica 2 prikazuje nuspojave, prema SOC-u i kategoriji učestalosti, prijavljene u bolesnika koji su primili metformin u monoterapiji, i koje nisu bile zabilježene u bolesnika koji su primili kanagliflozin. Kategorije učestalosti temeljene su na informacijama koje su dostupne u Sažetku opisa svojstava lijeka za metformin.

Tablica 2: Učestalost nuspojava metformina koje su identificirane u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

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

^a Dugotrajno liječenje metforminom bilo je povezano sa smanjenom apsorpcijom vitamina B₁₂, što vrlo rijetko može dovesti do klinički značajne deficijencije vitamina B₁₂ (npr. megaloblastične anemije).

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

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Kanagliflozin

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

Metformin

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

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih antidijabetika. ATK oznaka: A10BD16.

Mehanizam djelovanja

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

KANAGLIFLOZIN

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

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

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

METFORMIN

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

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:

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

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

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

Farmakodinamički učinci kanagliflozina

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

KANAGLIFLOZIN

Ukupno 10 285 bolesnika s dijabetesom tipa 2 sudjelovalo je u devet dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti koje su provedene radi procjene djelotvornosti kanagliflozina na regulaciju glikemije, uključujući 5 151 bolesnika liječenih kanagliflozinom u kombinaciji s metforminom. Raspodjela po rasama bolesnika koji su primili kanagliflozin bila je 72% bijelaca, 16% azijata, 4% crnaca i 8% ostalih skupina. 16% bolesnika bilo je hispano porijekla. Otprilike 58% bolesnika bili su muškarci. Bolesnici su imali ukupnu srednju vrijednost godina 59,6 godina (raspon 21 godina do 96 godina), s 3082 bolesnika starosti ≥ 65 godina i 510 bolesnika starosti ≥ 75 godina. 58% bolesnika imalo je indeks tjelesne težine (BMI) ≥ 30 kg/m².

Placebo-kontrolirana ispitivanja

Kanagliflozin je ispitivan kao dvojna terapija s metforminom, dvojna terapija sa sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom, trojna terapija s metforminom i pioglitazonom te kao dodatna terapija s inzulinom i kao monoterapija (tablica 3). Općenito, kanagliflozin je imao klinički i statistički značajne ($p < 0,001$) rezultate u odnosu na placebo u regulaciji glikemije, uključujući HbA_{1c}, postotak bolesnika koji su postigli glikozilirani hemoglobin (HbA_{1c}) < 7%, promjenu u odnosu na početnu vrijednost glukoze u plazmi natašte (FPG) i 2-satne postprandijalne glukoze (PPG). Dodatno, u odnosu na placebo uočena su smanjenja tjelesne težine i sistoličkog krvnog tlaka.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz placebo-kontroliranih kliničkih ispitivanja^a

Dvojna terapija s metforminom (26 tjedana)			
	Kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,94	7,95	7,96
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,79	-0,94	-0,17
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	88,7	85,4	86,7
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-3,7	-4,2	-1,2
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/P ^c
Trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom (26 tjedana)			
	Kanagliflozin + metformin i sulfonilureja		Placebo + metformin i sulfonilureja (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,13	8,13	8,12
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,85	-1,06	-0,13
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	93,5	93,5	90,8
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,1	-2,6	-0,7
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/P ^c
Dodatna terapija s inzulinom^d (18 tjedana)			
	Kanagliflozin + inzulin		Placebo + inzulin (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,33	8,27	8,20
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,63	-0,72	0,01
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/P ^c

Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	96,9	96,7	97,7
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-1,8	-2,3	0,1
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/P ^c

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

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

^c Nije primjenjivo.

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

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

U ciljanom ispitivanju pokazano je da je istovremena primjena kanagliflozina od 50 mg i 150 mg dva puta na dan kao dvojna terapija s metforminom imala klinički i statistički značajne rezultate u odnosu na placebo u kontroli glikemije, uključujući HbA_{1c}, postotak bolesnika koji postižu HbA_{1c} < 7%, promjena od početne vrijednosti FPG, i smanjenja tjelesne težine kao što su prikazani u tablici 4.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz placebom-kontroliranog kliničkog ispitivanja kanagliflozina doziranog dva puta na dan^a

	Kanagliflozin		Placebo (N=93)
	50 mg dva puta na dan (N=93)	150 mg dva puta na dan (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,63	7,53	7,66
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-0,45	-0,61	-0,01
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	90,59	90,44	90,37
% promjene od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	-2,8	-3,2	-0,6
Razlika u odnosu na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/P ^c

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

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

^c Nije primjenjivo.

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

Aktivno-kontrolirana ispitivanja

Kanagliflozin je bio uspoređen s glimepiridom kao dvojnou terapijom s metforminom i sa sitagliptinom kao trojnou terapijom s metforminom i sulfonilurejom (tablica 5). Kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan kao dvojnou terapija s metforminom izazvao je slična smanjenja HbA_{1c} od početne vrijednosti, a 300 mg je izazvao superiorna (p<0,05) smanjenja HbA_{1c} u usporedbi s glimepiridom, te prema tome pokazao neinferiornost. Niži udio bolesnika liječenih kanagliflozinom od 100 mg jedanput na dan (5,6%) i kanagliflozinom od 300 mg jedanput na dan (4,9%) doživjelo je barem jednu epizodu/događaj hipoglikemije tijekom 52 tjedna liječenja u usporedbi sa skupinom liječenom glimepiridom (34,2%). U ispitivanju u kojem je kanagliflozin od 300 mg jedanput na dan uspoređen sa sitagliptinom od 100 mg u trojnoj terapiji s metforminom i sulfonilurejom, kanagliflozin

je pokazao neinferiorno ($p < 0,05$) i superiorno ($p < 0,05$) smanjenje HbA_{1c} u odnosu na sitagliptin. Incidencija za epizodu/događaj hipoglikemije s kanagliflozinom od 300 mg jedanput na dan i sa sitagliptinom od 100 mg bila je 40,7% odnosno 43,2%. Također su uočena značajna poboljšanja tjelesne težine i smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u usporedbi i s glimepiridom i sa sitagliptinom.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti iz aktivno-kontroliranih ispitivanja^a

Usporedba s glimepiridom kao dvojnomo terapijom s metforminom (52 tjedna)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrirani) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,78	7,79	7,83
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-0,82	-0,93	-0,81
Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	86,8	86,6	86,6
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-4,2	-4,7	1,0
Razlika u odnosu na glimepirid (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/P ^c
Usporedba s sitagliptinom kao trojnom terapijom s metforminom i sulfonilurejom (52 tjedna)			
	Kanagliflozin 300 mg + metformin i sulfonilureja (N=377)		Sitagliptin 100mg + metformin i sulfonilureja (N=378)
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,12		8,13
Promjena u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-1,03		-0,66
Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/P ^c
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%	47,6		35,3
Tjelesna težina			
Početna (srednja) vrijednost u kg	87,6		89,6
% promjene u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost)	-2,5		0,3
Razlika u odnosu na sitagliptin (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/P ^c

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

^b $p < 0,05$.

^c Nije primjenjivo.

^d $p < 0,001$.

Posebne populacije

U dva ispitivanja provedena s posebnim populacijama (stariji bolesnici i bolesnici s kardiovaskularnom bolešću ili s visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti), kanagliflozin je bolesnicima dodan uz trenutno stabilno liječenje dijabetesa (dijeta, monoterapija ili kombinirano liječenje).

Stariji bolesnici

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

Glukoza u plazmi natašte

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

Postprandijalna glukoza

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

Tjelesna težina

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

Podskupina bolesnika (N=208) iz dvojne terapije ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom s metforminom u kojem su bili podvrgnuti denzitometriji X-zrakama dualne energije (DXA) i kompjuteriziranoj tomografiji (CT) abdomena za procjenu sastava tijela, pokazao je da se oko dvije trećine gubitka težine s kanagliflozinom dogodio zbog gubitka mase masnoće uz sličan gubitak visceralne i abdominalne supkutane masnoće. Dvjesto i jedanaest (211) bolesnika iz kliničkih ispitivanja sa starijim bolesnicima sudjelovali su u podispitivanju sastava tijela korištenjem DXA analize sastava tijela. Ono je pokazalo da je približno dvije trećine gubitka težine povezanih s kanagliflozinom u odnosu na placebo bilo uzrokovano gubitkom težine masnoće. Nije bilo značajnih promjena gustoće kostiju trabekularnih i kortikalnih regija.

Kardiovaskularna sigurnost

Unaprijed planirana prijevremena meta-analiza provedena je s definiranim velikim kardiovaskularnim događajima iz ispitivanja faze 2 i 3 u 9632 bolesnika s dijabetesom tipa 2, uključujući 4327 bolesnika (44,9%) s kardiovaskularnim bolestima ili s visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti, koji su sudjelovali u kardiovaskularnom ispitivanju koje je bilo u tijeku. Omjer rizika za mješoviti primarni ishod (vrijeme do događaja kardiovaskularne smrti, ne-smrtonosnog moždanog udara, ne-smrtonosnog infarkta miokarda i nestabilne angina koja je zahtijevala hospitalizaciju) za kanagliflozin (udružene obje doze) *naspram* kombinirane usporedne aktivne lijekove i placebo komparatore bio je 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); stoga, nije bilo dokaza o porastu kardiovaskularnog rizika s kanagliflozinom u usporedbi s komparatorima. Omjer rizika za doze od 100 mg i 300 mg jedanput na dan bio je sličan.

Krvni tlak

Analizom četiri 26-tjedna, placebo-kontrolirana ispitivanja (N=2313), liječenje kanagliflozinom od 100 mg i 300 mg jedanput na dan dovelo je do smanjenja srednjih vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka od -3,9 mmHg odnosno -5,3 mmHg, u usporedbi s placebo (-0,1 mmHg) i manjeg učinka na dijastolički krvni tlak s promjenom srednjih vrijednosti uz kanagliflozin od 100 mg jedanput na dan i 300 mg jedanput na dan od -2,1 mmHg odnosno -2,5 mmHg, u usporedbi s placebo (-0,3 mmHg). Nije bilo značajnije promjene srčane frekvencije.

Bolesnici s početnom vrijednosti HbA_{1c} > 10% do ≤ 12%

Podispitivanje bolesnika s početnim vrijednostima HbA_{1c} > 10% do ≤ 12% uz kanagliflozin kao monoterapiju rezultiralo je smanjenjem od početne vrijednosti HbA_{1c} (koji nije prilagođen prema placebo) od -2,13% odnosno -2,56% za kanagliflozin od 100 mg odnosno 300 mg, jedanput na dan.

METFORMIN

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

VOKANAMET

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

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

KANAGLIFLOZIN

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

Apsorpcija

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

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije (V_d) kanagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon jedne intravenske infuzije u zdravih ispitanika bila je 119 litara, što ukazuje na opsežnu distribuciju u tkiva. Kanagliflozin se opsežno veže na proteine u plazmi (99%), uglavnom na albumin. Vežanje na proteine je neovisno o koncentraciji kanagliflozina u plazmi. Vežanje na proteine nije značajno promijenjeno u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije.

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

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

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

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Otvoreno ispitivanje jedne doze procijenilo je farmakokinetiku kanagliflozina od 200 mg u ispitanika s nejednakim stupnjem oštećenja bubrega (klasificirano pomoću CrCl temeljeno na Cockroft-Gaultovoj jednadžbi) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Ispitivanje je uključilo 8 ispitanika s normalnom

funkcijom bubrega ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ mL/min}$), 8 ispitanika s blagim oštećenjem bubrega (CrCl 50 mL/min do $< 80 \text{ mL/min}$), 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCl 30 mL/min do $< 50 \text{ mL/min}$), 8 ispitanika s teškim oštećenjem bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$), kao i 8 ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti.

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

Kanagliflozin se zanemarivo uklanjao hemodijalizom.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

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

Te razlike ne smatraju se klinički značajnim.

Stariji (≥ 65 godina starosti)

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

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike kanagliflozina u pedijatrijskih bolesnika.

Druge posebne populacije

Farmakogenetika

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

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

METFORMIN

Apsorpcija

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

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

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kanagliflozin

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

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

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

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

Ispitivanje u mladunčadi štakora kojima je kanagliflozin primijenjen od dana 1 do dana 90 postnatalno, nije pokazalo povećanu osjetljivost u usporedbi s učincima koji su uočeni u odraslih štakora. Međutim, dilatacija bubrežne nakapnice primijećena je na razinama izloženosti pri kojoj nema uočljivih učinaka (NOEL od engl. *No Observed Effect Level*) pri izloženostima 2,4 puta i 0,6 puta

kliničke izloženosti pri dozama od 100 mg odnosno 300 mg, te se nije u potpunosti povratila tijekom otprilike 1-mjesečnog razdoblja oporavka. Trajni bubrežni nalazi u mladunčadi štakora najvjerojatnije se mogu pripisati smanjenoj sposobnosti bubrega u razvoju štakora koji bi mogao podnijeti kanagliflozinom izazvan porast volumena mokraće, budući da funkcionalno sazrijevanje bubrega u štakora traje tijekom 6 tjedna starosti.

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

Metformin

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

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

Kanagliflozin/metformin

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica

150 mg/1000 mg:
makrogol (3350)

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Veličine pakiranja:

1 x 20 filmom obloženih tableta

1 x 60 filmom obloženih tableta

180 (3 x 60) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. travnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

DODATAK II

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

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

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

20 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati pojedinačno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

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

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

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

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tableta)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tableta)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tableta)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tableta)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tableta)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tableta)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tableta)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tableta)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tableta)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tableta)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tableta)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tableta)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

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

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

20 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

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

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

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

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tableta)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tableta)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tableta)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tableta)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tableta)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tableta)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tableta)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tableta)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tableta)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tableta)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tableta)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tableta)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA (višestruko pakiranje)

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

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

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

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

kanagliflozin/metforminklorid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Vokanamet i za što se koristi

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

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

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

Što je šećerna bolest tipa 2?

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vokanamet

Nemojte uzimati Vokanamet

- ako ste alergični na kanagliflozin, metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate problema s bubrezima ili jetrom
- ako imate tešku infekciju
- ako ste izgubili puno vode iz tijela (dehidracija), npr. radi dugotrajnog ili teškog proljeva ili ako ste povraćali uzastopno nekoliko puta
- ako ste u dijabetičkoj predkomi
- ako imate dijabetičku ketoacidozu (komplikacija šećerne bolesti s visokim šećerom u krvi, brzim gubitkom tjelesne težine, mučninom ili povraćanjem)
- ako ste nedavno imali srčani udar ili imate teške probleme s cirkulacijom krvi, poput "šoka" ili poteškoća s disanjem
- ako prekomjerno pijete alkohol (bilo svaki dan ili povremeno)
- ako imate ili ste nedavno imali zatajenje srca.

Upozorenja i mjere opreza

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

- vezano uz to što možete poduzeti radi sprječavanja dehidracije
- ako imate šećernu bolest tipa 1 (Vaše tijelo uopće ne stvara inzulin). Vokanamet se ne smije uzimati za liječenje ovog stanja.
- ako iskusite nagli gubitak tjelesne težine, osjećaj mučnine ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, ubrzano i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima, ili drugačiji miris mokraće ili znoja, odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu. Ovi simptomi mogu biti znak „dijabetičke ketoacidoze“ – problema koji se može javiti uz šećernu bolest zbog povišenih razina „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, što je vidljivo u nalazima pretraga. Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod produljenog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, dehidracije, iznenadnog smanjenja doze inzulina ili povećane potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata ili ozbiljne bolesti.
- ako ste ikada imali ozbiljnu bolest srca ili ako ste ikada imali moždani udar
- ako uzimate lijekove za snižavanje krvnog tlaka (antihipertenzivni lijekovi) ili ste ikada imali nizak krvni tlak (hipotenziju). Više informacija možete pronaći niže, u dijelu "Drugi lijekovi i Vokanamet".

Funkcija bubrega

Funkcija Vaših bubrega će se provjeravati krvnim pretragama prije početka uzimanja i dok uzimate ovaj lijek.

Obratite pažnju na nuspojave

Laktacidoza je medicinski hitno stanje i mora se liječiti u bolnici. Ako doživite neki od znakova i simptoma laktacidoze koji uključuju mučninu ili povraćanje, bol u trbuhu, tešku slabost, grčeve u mišićima, neobjašnjen gubitak težine, ubrzano disanje, osjećaj hladnoće ili nelagode, **odmah prestanite uzimati Vokanamet i obratite se liječniku ili se odmah uputite u najbližu bolnicu** Pogledajte dio 4.

Operativni zahvati i rendgensko snimanje

Recite svom liječniku da uzimate Vokanamet ako ćete biti podvrgnuti:

- operativnom zahvatu pod općim, spinalnim ili periduralnim anestetikom. Možda ćete morati prestati uzimati Vokanamet nekoliko dana prije i nakon operativnog zahvata.
- rendgensko snimanje, pri čemu će Vam se primijeniti kontrast putem injekcije. Morati ćete prestati uzimati Vokanamet prije ili za vrijeme rendgenskog snimanja, te 2 ili više dana nakon toga. Prije nego što ponovno uzmete Vokanamet, mora Vam se provjeriti funkcija bubrega.

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

Glukoza u mokraći

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

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Vokanamet se ne preporučuje u djece i adolescenata ispod 18 godina.

Drugi lijekovi i Vokanamet

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

Posebno, recite svom liječniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- inzulin ili sulfonilureju (poput glimepirida ili glipizida) za liječenje šećerne bolesti – liječnik će Vam možda htjeti sniziti dozu, kako bi se izbjeglo da Vaša razina šećera u krvi ne postane preniska (hipoglikemija)
- lijekove koji se koriste za snižavanje krvnog tlaka (antihipertenzivi), uključujući diuretike (lijekove koji se uzimaju za uklanjanje prekomjerne vode iz tijela, također poznate kao tablete za izlučivanje vode) budući da ovaj lijek također može smanjiti krvni tlak na način da uklanjaju prekomjernu vodu iz tijela. Mogući znakovi prevelikog gubitka tjelesne tekućine navedene su u odjeljku “Dehidracija” u dijelu 4.
- gospina trava (biljni lijek za liječenje depresije)
- karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital (lijekovi koji se uzimaju za kontrolu napadaja)
- efavirenz ili ritonavir (lijekovi koji se koriste za liječenje HIV infekcije)
- rifampicin (antibiotik koji se uzima za liječenje tuberkuloze)
- kolestiramin (lijek koji se uzima za snižavanje razine kolesterola u krvi). Pogledajte dio 3, “Uzimanje ovog lijeka”.
- digoksin ili digitoksin (lijekovi koji se uzimaju za određene probleme sa srcem). Možda će se morati provjeriti razina digoksina ili digitoksina u krvi ako se ti lijekovi uzimaju s lijekom Vokanamet.
- dabigatran (lijek za razrjeđivanje krvi koji smanjuje rizik za formiranje krvnog ugruška)
- lijekove koji sadrže alkohol. Pogledajte dio “Vokanamet s alkoholom”.
- jodna kontrastna sredstva (lijekovi koji se koriste tijekom rendgenskog snimanja). Pogledajte dio “Operativni zahvati i rendgensko snimanje”.
- cimetidin (lijek za liječenje problema sa želucem)
- kortikosteroide (koriste se za liječenje različitih stanja, poput teških upala kože ili astme) koji se uzimaju kroz usta, putem injekcije ili se udišu
- beta-2 agonisti (poput salbutamola ili terbutalina) koji se koriste za liječenje astme.

Vokanamet s alkoholom

Dok uzimate ovaj lijek izbjegavajte uzimanje velike količine alkohola ili lijekova koji sadrže alkohol. To je zbog toga što Vam je povećan rizik za povišenje koncentracije mliječne kiseline u krvi (laktacidoza), ako uzimate previše alkohola. Ovo će se vjerojatnije dogoditi ako već gladujete, ako ste pothranjeni ili imate probleme s jetrom. Pogledajte dio “Obratite pažnju na nuspojave” i dio 4.

Trudnoća i dojenje

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

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

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

3. Kako uzimati Vokanamet

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

Koliko uzeti

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

Uzimanje ovog lijeka

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

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

Dijeta i tjelovježba

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

Ako uzmete više lijeka Vokanamet nego što je potrebno

Ako uzmete više ovog lijeka nego što je potrebno, odmah se obratite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Vokanamet

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

Ako prestanete uzimati Vokanamet

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

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

4. Moguće nuspojave

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

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

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

- previše mliječne kiseline u krvi (laktacidoza). Ovo se češće događa u ljudi koji imaju bubrežne probleme. Laktacidozu također može izazvati prekomjeren unos alkohola ili produljeno gladovanje.

Mogući znakovi laktacidoze su:

- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- jako izražena slabost
- grčevi u mišićima
- neobjašnjiv gubitak težine
- ubrzano disanje
- osjećaj hladnoće ili nelagode.

Prestanite uzimati Vokanamet i što je prije moguće posjetite liječnika ako imate bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

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

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

Mogući znakovi dehidracije su:

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

Odmah se javite liječniku ili u najbližu bolnicu ako se u Vas pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

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

Ovo su znakovi dijabetičke ketoacidoze (također vidjeti dio 2 Upozorenja i mjere opreza):

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

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

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

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

- niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) - kad se ovaj lijek uzima s inzulinom ili sulfonilurejom (poput glimepirida ili glipizida).
Mogući znakovi niskog šećera u krvi su:
 - zamagljenje vida
 - trnci usana
 - drhtanje, znojenje, bljedilo
 - promjene raspoloženja, osjećaj tjeskobe ili smetenosti.

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

Ostale nuspojave kada se kanagliflozin uzima samostalno:

Vrlo često

- vaginalna gljivična infekcija.

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

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

Manje često

- osip ili crvena koža – koji može svrbiti i biti izbočen, uz curenje tekućine ili mjehuriće.
- koprivnjača
- krvne pretrage mogu pokazati promjene povezane s bubrežnom funkcijom (povišen kreatinin ili urea) ili povišen kalij
- krvne pretrage mogu pokazati povišenje razine fosfata u Vašoj krvi
- prijelom kosti
- zatajenje bubrega (većinom kao posljedica prevelikog gubitka tekućine iz Vašeg tijela).

Nepoznato

- teška alergijska reakcija (može uključivati oticanje lica, usnica, usta, jezika ili grla što može dovesti do otežanog disanja ili gutanja).

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

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Vokanamet

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 30°C.

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vokanamet sadrži

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

Kako Vokanamet izgleda i sadržaj pakiranja

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

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

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

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

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 Engliše 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-Hal-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.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

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. Hżecka 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
Vaisalantie/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

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

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.