

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Rózsaszín, kapszula alakú, kb. 20 mm hosszú, azonnali hatóanyagleadású filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „358” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vokanamet a diéta és a testmozgás mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 18 éves és idősebb felnőtt betegek szénhidrátanyagcsere-egyensúlyának javítására javallott:

- a metformin monoterápia maximális tolerált dózisa mellett nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegeknél.
- más vércukorszintet csökkentő gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinálva olyan betegeknél, akiknél a metformin és ezek a gyógyszerek nem biztosítanak megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt (a különböző kombinációkról rendelkezésre álló adatokat lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban).
- külön-külön tablettában adott kanagliflozin és metformin kombinációval már kezelt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Vokanamet-tel történő vércukorszintcsökkentő-kezelés dózisát egyénre kell szabni, a beteg jelenlegi kezelése, a hatásosság és a tolerálhatóság alapján, az ajánlott napi 100 mg vagy 300 mg kanagliflozin adásával, és az ajánlott maximális metformin orális adag túllépése nélkül.

A metformin maximális tolerált dózisával nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegek

Azoknál a betegeknél, akiknél metformin kezelés mellett nem megfelelő a szénhidrátanyagcsere-egyensúly, a Vokanamet ajánlott kezdő adagja feleljen meg naponta kétszer 50 mg kanagliflozinnak plusz a már szedett metformin adagjának vagy az ahhoz legközelebbi, terápiásan megfelelő adagnak. A Vokanamet adagja olyan betegeknél, akik tolerálják az 50 mg kanagliflozint tartalmazó Vokanamet adagot, és további szénhidrátanyagcsere kontrollra szorulnak, az adag emelhető naponta kétszer 150 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-re (lásd az alábbiakat és a 4.4 pontot).

A különálló kanagliflozin és metformin tablettákról átállításra kerülő betegek

Azoknál a betegeknél, akiket külön-külön adott kanagliflozinról és metforminról állítanak át, a Vokanamet-et a teljes napi adagnak megfelelő kanagliflozin és metformin adagokkal azonos adagban vagy a legközelebbi, terápiásan megfelelő metformin dózisban kell elkezdni, mint amit már szedtek.

A kanagliflozin adag (az optimális metformin adaghoz adva) beállítását meg kell fontolni a Vokanamet-re történő átállítást megelőzően.

Az olyan betegeknél, akik az 50 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-et tolerálják, és további szénhidrátanyagcsere kontrollra szorulnak, megfontolandó az adag emelése 150 mg kanagliflozint tartalmú Vokanamet-re.

Óvatosan kell eljárni az 50 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet adagjának 150 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-re emelésekor a ≥ 75 éves betegeknél, az ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegeknél vagy más, olyan betegeknél, akiknél a kanagliflozin által kiváltott kezdeti diurézis kockázatot jelent (lásd 4.4 pont). A Vokanamet-kezelés megkezdése előtt az olyan betegeknél, akiknél volumen-depléción áll fenn, az állapot korrigálása javasolt (lásd 4.4 pont).

Amikor a Vokanamet-et inzulin vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyag (pl. egy szulfonilurea) kiegészítéseként adják, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében megfontolandó az inzulin vagy az inzulin szekréciót fokozó gyógyszer alacsonyabb dózisa (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Speciális populációk

Idősebb betegek (≥ 65 év)

Mivel a metformin részben a veséken keresztül eliminálódik, és mivel az idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel csökkent a vesefunkció, a Vokanamet-et az életkor emelkedésével óvatosan kell alkalmazni. A metforminnal összefüggő laktát acidózis megelőzésének elősegítése érdekében a veseműködés rendszeres ellenőrzése szükséges, különösen idősebb betegeknél. A kanagliflozinnal összefüggő volumen-depléción kockázatával is számolni kell (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Beszűkült veseműködés

Az adag módosítása nem szükséges olyan betegeknél, akiknél a számított glomerulus filtrációs ráta (eGFR) $60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2 - < 90 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy a kreatinin-clearance-e (CrCl) $60 \text{ ml/perc} - < 90 \text{ ml/perc}$.

A Vokanamet-et a metformin hatóanyagtartalom miatt tilos közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazni (eGFR értéke $< 60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy a CrCl $< 60 \text{ ml/perc}$) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Beszűkült májműködés

A metformin hatóanyagtartalom miatt a Vokanamet alkalmazása nem ajánlott májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont). Nem állnak rendelkezésre klinikai tapasztalatok a Vokanamet alkalmazásáról májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek

A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Vokanamet-et szájon át, naponta kétszer, és a metforminnal járó gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében étellel együtt kell bevenni. A tablettákat egészben kell lenyelni.

Amennyiben kimarad egy adag, a beteg be kell vegye a kihagyott adagot amint eszébe jut, azonban ha ez közel esik a következő adag bevitelének idejéhez, akkor a beteg hagyja ki a kimaradt adagot, és a gyógyszert a következő, tervezett időpontban vegye be.

4.3 Ellenjavallatok

- a készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- diabeteses ketoacidosis, diabeteses pre-coma;
- közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² vagy CrCl < 60 ml/perc értékű betegek), (lásd 4.2 és 4.4 pont);
- olyan akut állapotok, amelyekben fennáll a vesefunkció megváltozásának lehetősége, mint például: dehydratio, súlyos fertőzés, sokk (lásd 4.4 pont);
- olyan akut vagy krónikus betegségek, amelyek szöveti hypoxiát okozhatnak, mint például: szív vagy légzési elégtelenség, nemrégiben lezajlott myocardialis infarctus, sokk;
- májkárosodás, heveny alkoholmérgezés, alkoholizmus (lásd 4.2 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

AVokanamet-et 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért ilyen betegnél alkalmazása nem ajánlott.

Laktát acidózis

A laktát acidózis egy ritka, de súlyos (azonnali kezelés hiányában magas mortalitású) metabolikus szövődmény, ami a metformin akkumulációja miatt alakulhat ki. A metformint kapó betegeknél jelentett laktát acidosis esetek elsősorban olyan diabeteses betegeknél fordultak elő, akiknek jelentős veseelégtelenségük volt. A laktát acidosis incidenciája csökkenthető és csökkenteni is kell az egyéb járulékos kockázati tényezők, mint például a rosszul beállított diabetes, a ketosis, a tartós éhezés, a túlzott mennyiségű alkoholfogyasztás, a májkárosodás és minden hypoxiával járó állapot megállapításával is.

Diagnózis

Gondolni kell a laktát acidosis kockázatára az olyan nem specifikus tünetek esetén, mint például az emésztési zavarokat kísérő izomgörcsök, hasi fájdalom és kifejezett gyengeség.

A laktát acidosist az acidoticus dyspnoe, a hasi fájdalom és a hypothermia jellemzi, amit coma követ. A diagnosztikus értékű laboratoriumi leletek a vér csökkent pH-értéke, a laktát plazmaszint magasabb mint 5 mmol/l, valamint a megnövekedett anion gap és a laktát/piruvát arány. Ha metabolikus acidosisra van gyanú, a gyógyszeres kezelést abba kell hagyni, és a beteget azonnal hospitalizálni kell (lásd 4.9 pont). A kezelőorvosnak figyelmeztetnie kell a betegét a laktát acidosis kockázatára és a tüneteire.

Veseműködés

Mivel a metformin a vesén keresztül választódik ki, és a metformin akkumulációja laktát acidosist idézhet elő, az eGFR vagy kreatinin-clearance értékét meg kell határozni a kezelés megkezdése előtt majd azt követően rendszeresen mérni kell.

- legalább évente normális veseműködésű betegeknél,
- legalább évente 2-4 alkalommal, ha az eGFR (kreatinin-clearance) értéke a normálértéknél alacsonyabb, továbbá idősebb betegek esetén.

A csökkent veseműködés az idősebb betegeknél gyakori és tünetmentes. Fokozott elővigyázatosság szükséges azokban a helyzetekben, amikor a veseműködés károsodott lehet, például

vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés elkezdésekor, és amikor egy nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelést kezdenek el.

Jódozott kontrasztanyagok alkalmazása

A jódozott kontrasztanyagok radiológiai vizsgálatok során történő intravasculáris adása veseelégtelenséghez vezethet. Ez a metformin akkumulálódását is kiválthatja, ami növelheti a laktát acidosis veszélyét. Ezért a Vokanamet adását a vizsgálat előtt vagy annak időpontjában abba kell hagyni, és az nem kezdhető újra, csak 48 óra múlva, és csak azután, ha a vesefunkciót ismételtelen ellenőrizték, és az normális volt (lásd 4.5 pont).

Műtét

Mivel a Vokanamet metformint tartalmaz, ezért a kezelést általános, spinális vagy epidurális anaesthesiában végzett elektív műtét előtt 48 órával fel kell függeszteni. A kezelés nem kezdhető újra korábban, csak a műtét után 48 órával vagy az orális táplálkozás újrakezdését követően, és csak akkor, ha a normális vesefunkciót igazolták.

Alkalmazás olyan betegeknél, akiknél fennáll a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások kockázata

Hatásmechanizmusa miatt a kanagliflozin a glükóz vizelettel történő kiválasztódásának (urinary glucose excretion; UGE) növelésével ozmotikus diurézist okoz, ami csökkentheti az intravaszkuláris térfogatot és a vérnyomást (lásd 5.1 pont). A kanagliflozin kontrolllos klinikai vizsgálataiban emelkedett a volumen-deplécióval kapcsolatos mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio vagy hypotensio) száma, amelyeket a 300 mg-os napi adag alkalmazásakor gyakrabban figyeltek meg, és leggyakrabban a kezelés első három hónapjában léptek fel (lásd 4.8 pont).

Elővigyázatosság szükséges olyan betegeknél, akiknél a vérnyomás kanagliflozin által kiváltott csökkenése kockázatot jelenthet, mint például az olyan betegeknél, akiknek ismert kardiovaszkuláris betegségük van, a vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő betegeknél, akiknek az anamnézisében hypotonia szerepel, diuretikumokkal kezelt vagy az idősebb (≥ 65 éves) betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A volumen-depléció következtében többnyire az eGFR átlagának kismértékű csökkenését figyelték meg a kanagliflozin-kezelés megkezdését követő első 6 hétben. Az ismertett intravaszkuláris térfogat csökkenésre érzékenyebben reagáló betegeknél néha az eGFR nagyobb mértékű csökkenését ($> 30\%$) figyelték meg, ami idővel javult, és ritkán vezetett a kanagliflozin-kezelés megszakításhoz (lásd 4.8 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy jelentsék a volumen-depléció tüneteit. Nem ajánlott a kanagliflozin alkalmazása kacs-diuretikummal kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont) vagy akiknél volumen-depléció áll fenn, pl. akut betegség miatt (pl. gastrointestinalis betegség).

A Vokanamet-tel kezelt betegeknél, olyan társuló állapotok esetében, melyek volumen-depléciót eredményezhetnek (mint pl. gastrointestinalis betegség), a volumen státusz (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, vesefunkciót ellenőrző vizsgálatokat is magában foglaló laboratóriumi vizsgálatok) és a szérum elektrolitok gondos monitorozása ajánlott. Olyan betegeknél, akiknél a Vokanamet-kezelés mellett volumen-depléció alakul ki, az állapot rendeződéséig megfontolandó a Vokanamet-kezelés átmeneti abbahagyása. A kezelés megszakítása esetén a glükóz gyakoribb monitorozása szükséges.

Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis ritka eseteit, köztük életveszélyes eseteket is jelentettek a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően az SGLT2-inhibitorokkal kezelt betegeknél, beleértve a kanagliflozint is. Számos esetben az állapot megjelenése atípusos volt, a vércukorértékek

mindössze mérsékelt, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti emelkedésével. Nem ismert, hogy a diabéteses ketoacidosis nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a magasabb kanagliflozin dózisok esetén.

A diabéteses ketoacidosis kockázatát a nem specifikus tünetek, mint például a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, fokozott szomjúság, nehézlégzés, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság esetén mérlegelni kell. Ezeknek a tüneteknek a megjelenése esetén – a vércukorszintre való tekintet nélkül – a betegeknél a ketoacidosis azonnal vizsgálni kell.

Azoknál a betegeknél, akiknél diabéteses ketoacidosisra van gyanú, vagy azt diagnosztizálták, a Vokanamet-kezelést azonnal abba kell hagyni.

A kezelést nagy műtéti beavatkozás vagy akut, súlyos betegség miatt hospitalizált betegeknél meg kell szakítani. A Vokanamet-kezelést mindkét esetben újra lehet kezdeni, ha a beteg állapota stabilizálódott.

A Vokanamet-kezelés elkezdésekor a beteg anamnézisében szereplő, a ketoacidosisra esetleg predisponáló tényezőket mérlegelni kell.

A következők tartozhatnak azok közé a betegek közé, akiknél magasabb lehet a diabéteses ketoacidosis kockázata: alacsony béta-sejt funkciós rezerv kapacitású betegek (pl. 2-es típusú diabéteses, alacsony C-peptidszintű betegek vagy látens autoimmun diabétes felnőtteknél (LADA) vagy olyan betegek, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel), olyan betegségben szenvedő betegek, ami korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidrációhoz vezet, azok a betegek, akiknél lecsökkentették az inzulin dózisokat, valamint azok a betegek, akiknél egy akut betegség, műtét vagy alkoholabúzus miatt fokozott az inzulinigény. Az SGLT2-inhibitorokat ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Az SGLT2-inhibitor-kezelés ismételt elkezdése azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi SGLT2-inhibitor-kezelés alatt diabéteses ketoacidosis alakult ki, nem javasolt, csak akkor, ha egy egyértelmű kiváltó tényezőt azonosítottak, és megszüntették azt.

A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát az 1-es típusú diabétesben szenvedő betegeknél nem igazolták, és a Vokanametet nem szabad 1-es típusú diabétesben szenvedő beteg kezelésére alkalmazni. A klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a diabéteses ketoacidosis előfordulása gyakori, amikor az 1-es típusú diabétesben szenvedő betegeket SGLT2-inhibitorokkal kezelik.

Emelkedett haematocrit-érték

A haematocrit-érték emelkedését figyelték meg kanagliflozin-kezelés során (lásd 4.8 pont), ezért a már emelkedett haematocrit-értékű betegeknél elővigyázatosság indokolt.

Idősebb betegek (≥ 65 éves)

Idős betegeknél nagyobb lehet a volumen-depléció kockázata, őket nagyobb valószínűséggel kezelik diuretikumokkal és veseműködésük károsodott lehet. A ≥ 75 éves betegeknél a kanagliflozinnal kezelt betegek nagyobb arányánál jelentettek volumen-deplécióval összefüggő mellékhatásokat (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio). Továbbá az eGFR nagyobb mértékű csökkenését jelentették ezeknél a betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gombás genitális fertőzések

Összhangban a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (sodium glucose co-transporter 2; SGLT2) gátló hatásmechanizmussal és a glükóz vizelettel történő fokozott kiválasztódásával, a kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban nőknél vulvovaginalis candidiasist, férfiaknál balanitist vagy balanoposthitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A fertőzés nagyobb valószínűséggel alakult ki korábban gombás genitális fertőzésben szenvedő nőknél és férfiaknál. Balanitis vagy balanoposthitis elsősorban

circumcisió után nem esett férfiaknál fordult elő. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek, és egyes esetekben circumcisiót végeztek. A gombás genitális fertőzések többségét a Vokanamet-kezelés folytatása mellett az orvos által rendelt vagy a beteg által választott helyi gombaellenes készítményekkel kezelték.

Szívelégtelenség

A NYHA (New York Heart Association) III stádiumú betegekkel szerzett tapasztalat korlátozott, és nincs a kanagliflozinnal a NYHA IV stádiumú betegekkel klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

A kanagliflozin hatásmechanizmusának következtében a Vokanamet-et szedő betegek vizeletének glükóz vizsgálata pozitív lesz.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós farmakokinetikai vizsgálatokat nem végeztek a Vokanamet-tel, azonban ilyen vizsgálatokat végeztek az egyes hatóanyagokkal összefüggésben (kanagliflozin és metformin). A kanagliflozin (naponta egyszer 300 mg) és metformin (naponta egyszer 2000 mg) egyidejű alkalmazása nem volt jelentős hatással sem a kanagliflozin, sem a metformin farmakokinetikájára.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Diuretikumok

A kanagliflozin kiegészítheti a diuretikumok hatását, és növelheti a dehydratio és a hypotensio kockázatát (lásd 4.4 pont).

A kanagliflozin adása nem ajánlott kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknek.

Inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek

Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okozhatnak. Ezért Vokanamet-tel kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerre lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek kanagliflozinra gyakorolt hatása

A kanagliflozin metabolizmusa elsősorban az UDP-glükuronozil-transzferáz 1A9 (UGT1A9) és 2B4 (UGT2B4) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe. A kanagliflozint a P-glycoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztencia fehérje (Breast Cancer Resistance Protein; BCRP) transzportálja.

Enzimindukáló szerek (pl.: lyukaslevelű orbáncfű [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturátok, fenitoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) a kanagliflozin csökkent expozícióját idézhetik elő. A kanagliflozin és rifampicin (különböző aktív transzporterek és gyógyszer-metabolizáló enzimek induktora) egyidejű alkalmazását követően a kanagliflozin szisztémás expozíció (görbe alatti terület, AUC) 51%-os, a csúcs plazmakoncentráció (C_{max}) 28%-os csökkenését figyelték meg. A kanagliflozin-expozíciók ilyen mértékű csökkenései csökkenthetik a hatásosságot.

Amikor kanagliflozint együtt kell alkalmazni ezen UGT enzimek és transzport proteinek kombinált induktoraival, a kanagliflozinra adott válasz értékelésére a szénhidrátanyagcsere-egyensúly monitorozása szükséges. Amikor kanagliflozint ezen UGT enzimek egy induktoraival együtt kell alkalmazni, és a szénhidrátanyagcsere további kontrollja szükséges, megfontolandó az adag emelése a

150 mg kanagliflozint tartalmazó napi kétszeri Vokanamet-re, ha a beteg tolerálja az aktuálisan alkalmazott kanagliflozin napi kétszeri 50 mg-os adagját (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kolesztiramin potenciálisan csökkentheti a kanagliflozin expozíciót. Az abszorpcióra kifejtett lehetséges kölcsönhatás minimalizálása érdekében a kanagliflozint egy epesavkötő szer bevétele előtt legalább 1 órával vagy azt követően 4 - 6 órával kell adagolni.

Az interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a kanagliflozin farmakokinetikáját nem változtatja meg a metformin, a hidroklorotiazid, az orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és levonorgesztrel), a ciklosporin és/vagy a probenecid.

A kanagliflozin hatása más gyógyszerekre

Digoxin

A naponta egyszer, 7 napon át adott 300 mg kanagliflozin és a digoxin egyszeri 0,5 mg-os adagját 6 napon át követő 0,25 mg-os adag együttes alkalmazása a digoxin AUC-érték 20%-os, a C_{max} -érték 36%-os emelkedését eredményezte, feltehetően a P-gp gátlása miatt. A kanagliflozin P-gp gátlását figyelték meg *in vitro*. Megfelelően monitorozni kell a digoxin vagy más szívglikozid (pl. digitoxin) kezelésben részesülő betegeket.

Dabigatrán

A kanagliflozin (gyenge P-gp gátló) hatását dabigatrán etexilát (P-gp szubsztrát) egyidejű alkalmazásakor nem vizsgálták. Mivel a dabigatrán koncentrációk emelkedhetnek kanagliflozin jelenlétében, dabigatrán és kanagliflozin egyidejű alkalmazásakor monitorozás (vérzés vagy anaemia jeleinek keresése) szükséges.

Szimvasztatin

A naponta egyszer, 6 napon át adott 300 mg kanagliflozin és az egyszeri 40 mg szimvasztatin (CYP3A4-szubsztrát) együttes alkalmazása a szimvasztatin AUC-érték 12%-os, a C_{max} -érték 9%-os, a szimvasztatin-sav AUC-érték 18%-os, a C_{max} -érték 26%-os emelkedését eredményezte. A szimvasztatin és szimvasztatin-sav expozíció emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Nem zárható ki a kanagliflozin BCRP gátló hatása a vékonybélben, ezért BCRP által transzportált gyógyszerek, mint néhány sztatin, pl.: rozuvasztatin és bizonyos daganat ellenes készítmények emelkedett expozíciója fordulhat elő.

Az interakciós vizsgálatokban a dinamikus egyensúlyi állapotban a kanagliflozin nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást a metformin, az orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és levonorgesztrel), a glibenklamid, a paracetamol, a hidroklorotiazid vagy a warfarin farmakokinetikájára.

A gyógyszer/laboratóriumi vizsgálatok eredményeire kifejtett zavaró hatás

1,5-anhidroglucitol (1,5 AG) mérése

A kanagliflozin által növelt vizelettel történő glükóz excretio megtévesztően csökkentheti az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) szinteket, így az 1,5-anhidroglucitol mérése megbízhatatlan eredményt ad a szénhidrátanyagcsere-egyensúly tekintetében. Ezért Vokanamet kezelésben részesülő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly megítélésére az 1,5-AG mérése nem használható. A további részletek tekintetében javasolható az 1,5-AG teszt gyártójával való kapcsolatfelvétel.

METFORMIN

Nem javasolt kombinációk

Alkohol

A Vokanamet metformin hatóanyaga miatt heveny alkoholemérgezésben (különösen éhezés, malnutríció vagy májkárosodás esetén) fokozott a laktát acidózis kockázata (lásd 4.4 pont). Az alkohol és az alkoholtartalmú gyógyszerek fogyasztását kerülni kell.

Jódozott kontrasztanyagok

A jódozott kontrasztanyagok radiológiai vizsgálatok során történő intravasculáris adása veseelégtelenséghez vezethet, ami a metformin akkumulálódását eredményezheti, és növelheti a laktát acidosis veszélyét. Ezért a Vokanamet adását a vizsgálat előtt vagy annak időpontjában abba kell hagyni, és az nem kezdhető újra korábban, csak 48 óra múlva, és csak azután, ha a vesefunkciót ismételten ellenőrizték, és az normális volt (lásd 4.4 pont).

Kationos gyógyszerek

A renális tubuláris szekrécióval eliminálódó kationos gyógyszerek (pl. cimetidin) kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal azáltal, hogy versengenek az általános tubuláris transzportrendszerekért. Egy hét, egészséges önkéntessel végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a naponta kétszer adott 400 mg cimetidin 50%-kal emelte a metformin AUC-értékét és 81%-kal a C_{max} -át. Ezért a szénhidrátanyagcsere-egyensúly szoros ellenőrzése, a dózis javasolt adagoláson belüli módosítása, valamint a diabetes kezelésének megváltoztatása mérlegelendő, ha olyan kationos gyógyszerek kerülnek egyidejű alkalmazásra, amelyek renális tubuláris szekrécióval eliminálódnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Kombinációk, melyek alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges

A glükokortikoidoknak (szisztémásan vagy lokálisan alkalmazva), a béta-2-agonistáknak és a diuretikumoknak intrinszc hyperglykaemiás aktivitásuk van. A beteget erről tájékoztatni kell, és a vércukorszint gyakoribb ellenőrzése szükséges, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdetén. Ha szükséges, a másik gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt és annak abbahagyásakor a vércukorszint-csökkentő gyógyszer adagját módosítani kell.

A diuretikumok (különösen a kacs-diuretikumok) a vesefunkciót csökkentő potenciáljuk következtében növelhetik a metforminnal összefüggő laktát acidosis kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az önmagában adott kanagliflozin vagy a Vokanamet terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A kanagliflozinnal végzett állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A metformin terhes nőknél történő alkalmazása során a korlátozott mennyiségű adat nem mutatja a veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát. A metforminnal végzett állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális vagy magzati fejlődést, szülést vagy szülés utáni fejlődést károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A Vokanamet alkalmazása nem javallt terhesség alatt. Terhesség kimutatásakor a Vokanamet-kezelést abba kell hagyni.

Szoptatás

Nem végeztek állatkísérleteket laktáló állatokon a Vokanamet hatóanyagait egyidejűleg alkalmazva. Nem ismert, hogy a kanagliflozin és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletekből rendelkezésre álló farmakodinámiai/toxikológiai adatok a kanagliflozin/metabolitok anyatejbe történő kiválasztódását, valamint a kanagliflozinnak kitett szoptatott utódokra és fiatal patkányokra gyakorolt, farmakológiailag-mediált hatások kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont). A metformin kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Az újszülöttre/anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Vokanamet alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A Vokanamet humán termékenységre kifejtett hatását nem vizsgálták. Állatkísérletekben nem figyeltek meg kanagliflozin vagy metformin által a fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vokanamet nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindamellet amikor a Vokanamet-et inzulinnal vagy az inzulin elválasztást fokozó gyógyszerrel történő kezeléshez adják hozzá, a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, valamint a volumen-deplációval összefüggő hatások, mint a posturalis szédülés fokozott kockázatára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

KANAGLIFLOZIN

A biztonságossági profil összefoglalása

A kanagliflozin biztonságosságát 10 285, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg esetében értékelték, beleértve a metforminnal kombinált kanagliflozinnal kezelt 5151 beteget is. Továbbá egy 18 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos, fázis II, naponta kétszeri adagolást (500 mg metforminhoz adott 50 mg vagy 150 mg kanagliflozin) alkalmazó vizsgálatot végeztek 279 beteg bevonásával, akik közül 186 beteget kezeltek metforminhoz adott kanagliflozinnal.

A biztonságosság és tolerálhatóság elsődleges értékelését négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (monoterápia és metforminhoz, metforminhoz és egy szulfonilureához valamint metforminhoz és pioglitazonhoz adott kiegészítő kezelés) összesített adatán (n = 2313) végezték. A kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások voltak: hypoglykaemia inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinált kezelés esetén, vulvovaginalis candidiasis, húgyúti fertőzés és polyuria vagy pollakisuria (azaz: gyakori vizelet). A mellékhatások, amelyek ezekben a vizsgálatokban a kanagliflozin-kezelést kapó összes beteg $\geq 0,5\%$ -ánál vezettek a kezelés abbahagyásához: vulvovaginalis candidiasis (nőbetegek 0,7%-a) és balanitis vagy balanoposthitis (férfi betegek 0,5%-a) voltak. A jelentett mellékhatások értékelésére, a mellékhatások beazonosítása érdekében további biztonságossági értékeléseket a kanagliflozin teljes vizsgálati programjából (placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatok) származó adatok (beleértve a hosszútávú adatokat) felhasználásával végeztek (lásd 1. táblázat) (lásd 4.2, 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (n = 2313) összesített elemzésekor az alábbi, 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat azonosították. A kanagliflozin forgalomba hozatalát követő, világszerte történő alkalmazása során jelentett mellékhatásokat szintén a táblázat tartalmazza. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri (system organ class; SOC) kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A placebo-kontrollos vizsgálatokban^a és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások (MeDRA) táblázatos felsorolása

Szervrendszer Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hypoglykaemia inzulinnal vagy szulfonilureával együtt alkalmazva
nem gyakori	dehidráció*
ritka	diabeteses ketoacidosis**

Idegrendszeri betegségek és tünetek	
nem gyakori	posturalis szédülés*, ájulás*
Érbetegségek és tünetek	
nem gyakori	hypotensio*, orthostaticus hypotensio*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	székrekedés, szomjúság ^b , hányinger
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nem gyakori	bőrkiütés ^c , urticaria
nem ismert	angiooedema ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
nem gyakori	csonttörés ^e
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
gyakori	polyuria vagy pollakisuria ^f , húgyúti fertőzés (pyelonephritist és urosepsist jelentettek a forgalomba hozatalt követően)
nem gyakori	veseelégtelenség (elsősorban volumen-deplécióval összefüggésben)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	vulvovaginalis candidiasis ^{**·g}
gyakori	balanitis vagy balanoposthitis ^{**·h}
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
gyakori	dyslipidaemia ⁱ , emelkedett haematocrit-érték ^{**·j}
nem gyakori	emelkedett szérum kreatinin ^{**·k} , emelkedett szérum húgysav ^{**·l} , emelkedett szérum kálium ^{**·m} , emelkedett szérum foszfát ⁿ

* volumen-deplécióval összefüggő; lásd 4.4 pont

** lásd 4.4 pont

^a A biztonságossági adatok az egyedi pivotális vizsgálatokból (beleértve a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeket; idős betegek [≥ 55-től ≤ 80 éves korig]; emelkedett kardiiovaszkuláris kockázatú betegek bevonásával végzett vizsgálatok) a mellékhatások általánosságban azonosak voltak a táblázatban foglalt mellékhatásokkal.

^b Szomjúság tartalmazza: szomjúság, szájszárazság és polydipsia meghatározásait.

^c A bőrkiütés tartalmazza: erythematosus bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés, papularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és vesicularis bőrkiütés meghatározásokat.

^d A kanagliflozinnal a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalaton alapul.

^e Csonttörést 0,7%-ban és 0,6%-ban jelentettek kanagliflozin 100 mg és 300 mg esetén, összehasonlítva placebo esetén jelentett 0,3%-kal. További információért lásd az alábbiakban a csonttöréssel foglalkozó bekezdést.

^f Polyuria vagy pollakisuria tartalmazza: polyuria, pollakisuria, sürgető vizelet inger, nocturia és megnövekedett vizeletmennyiség meghatározásokat.

^g A vulvovaginalis candidiasis tartalmazza: vulvovaginalis candidiasis, vulvovaginalis gombás fertőzés, vulvovaginitis, vaginális fertőzés, vulvitis és gombás genitális fertőzés meghatározásokat.

^h Balanitis vagy balanoposthitis tartalmazza: balanitis, balanoposthitis, balanitis candida és gombás genitális fertőzések meghatározásokat.

ⁱ A indulási értékhez képest mért %-os átlagos emelkedések kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg versus placebo esetén a következők voltak: összkoleszterin 3,4% és 5,2% versus 0,9%; HDL-koleszterin 9,4% és 10,3% versus 4,0%; LDL-koleszterin 5,7% és 9,3% versus 1,3%; nem-HDL-koleszterin 2,2% és 4,4% versus 0,7%; trigliceridek 2,4% és 0,0% versus 7,6%.

^j A haematocrit átlagos változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,4% és 2,5% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,0% a placebo esetén.

^k A kreatinin átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,8% és 4,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

^l A vér urea nitrogén átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 17,1% és 18,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 2,7% a placebo esetén.

^m A szérum kálium átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 0,5% és 1,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,6% a placebo esetén.

ⁿ A szérum foszfát átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 3,6% és 5,1% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

Válogatott mellékhatások leírása

A volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások

A négy, 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat összesített elemzésekor a volumen-deplécióval összefüggő összes mellékhatás (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio, dehidráció és syncope) gyakorisága 100 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,2%, 300 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,3% és a placebo-kezelés mellett 1,1% volt. A két, aktív-kontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezeléssel összefüggő gyakoriság a komparátorokéhoz hasonló volt.

A kizárólagosan kardiovaszkuláris irányú vizsgálatban, amelyben a betegek általában idősebbek voltak és a diabétesszel összefüggő szövődmények aránya magasabb volt, a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások aránya a 100 mg kanagliflozin mellett 2,8%, a 300 mg kanagliflozin mellett 4,6% és a placebo esetén 1,9% volt.

Ezekkel a mellékhatásokkal összefüggő kockázati tényezők értékelésére nyolc, kontrollos, fázis III, a kanagliflozin mindkét adagjával folytatott vizsgálat nagyobb összesített elemzését (N = 9439) végeztek. Ebben az összesített elemzésben ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága általában magasabb volt kacs-diuretikumokkal kezelt betegek, a vizsgálat megkezdésekor eGFR 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² értékű betegek illetve ≥ 75 éves betegek esetén. A kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknél a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 3,2%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,8% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 4,7%-kal. A vizsgálat megkezdésekor eGFR 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² vagy CrCl 30 ml/perc < 60 ml/perc értékű betegek esetén a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 4,8%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,1% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal. A 75 éves vagy idősebb betegeknél a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 4,9%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,7% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kizárólagosan kardiovaszkuláris irányú vizsgálatban és a nagyobb összesített elemzésben nem emelkedett a kanagliflozin-kezelés mellett a volumen-depléció miatt abbahagyott kezelések és a volumen-deplécióval összefüggő súlyos mellékhatások száma.

Hypoglykaemia inzulinhoz vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerhez kiegészítésként adott kezelés esetén

A hypoglykaemia gyakorisága alacsony (megközelítőleg 4%) volt a kezelési csoportokban, beleértve a placebót is, amikor monoterápiaként vagy kiegészítő kezelésként metforminhoz adták. Amikor a kanagliflozint inzulinhoz adták, hypoglykaemiát 49,3%, 48,2% és 36,8%-ban figyeltek meg a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknél, és súlyos fokú hypoglykaemia 1,8%, 2,7% és 2,5%-ban fordult elő a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknél. Amikor a kanagliflozint egy szulfonilureával végzett kezeléshez adták, hypoglykaemiát 4,1%, 12,5% és 5,8%-ban figyeltek meg a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknél (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Gombás genitális fertőzések

Vulvovaginális candidiasist (beleértve a vulvovaginitist és a vulvovaginális gombás fertőzést) jelentettek 100 mg kanagliflozinnal és 300 mg kanagliflozinnal kezelt nőbetegek 10,4%, illetve 11,4%-ánál a placebóval kezelt nőbetegek 3,2%-ához képest. A jelentett vulvovaginális candidiasis többsége a kanagliflozin-kezelés első négy hónapjában fordult elő. A kanagliflozint szedő nőbetegek 2,3%-a tapasztalt egynél több fertőzést. Összességében vulvovaginális candidiasis miatt az összes nőbeteg 0,7%-a hagyta abba a kanagliflozin-kezelést (lásd 4.4 pont).

Candidás balanitist vagy balanoposthitist jelentettek napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal és napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal kezelt férfi betegek 4,2%, illetve 3,7%-ánál a placebóval kezelt férfi betegek 0,6%-ához képest. A kanagliflozint szedő férfi betegek 0,9%-ának volt egynél több fertőzése. Összességében candidás balanitis vagy balanoposthitis miatt a férfi betegek 0,5%-a hagyta abba a

kanagliflozin-kezelést. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek, és egyes esetekben circumcisiót végeztek (lásd 4.4 pont).

Húgyúti fertőzések

Húgyúti fertőzéseket gyakrabban jelentettek napi egyszeri kanagliflozin 100 mg és 300 mg esetén (5,9% versus 4,3%), a placebo mellett jelentett 4,0%-hoz képest. A fertőzések többsége enyhe vagy közepes fokú volt, súlyos mellékhatások megjelenésének növekedése nélkül. A kanagliflozin-kezelés folytatása mellett a betegek reagáltak a standard kezelésekre.

Csonttörés

Egy kardiovaszkuláris irányú vizsgálatba bevont 4327, ismert vagy magas kardiovaszkuláris kockázatú beteg esetén a csonttörés gyakorisága 1,6/; 1,6/ és 1,1/100 betegév volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo expozíciókor, a csonttörés kapcsán megfigyelhető aránytalanság elsősorban a kezelés első 26 hetében alakult ki. Más, kanagliflozinnal végzett, 2-es típusú diabetes irányú vizsgálatokban, melyekbe megközelítőleg 5800 fős, diabetesben szenvedő átlagpopulációt vontak be, nem volt megfigyelhető különbség a csonttörés kockázatában a kontrollhoz képest. A kanagliflozin 104 hetes kezelést követően nem befolyásolta károsan a csont ásványianyag-sűrűségét.

Speciális populációk

Idősek (≥ 65 éves)

Nyolc, placebo-kontrollos és aktív-kontrollos vizsgálat összevont elemzéskor az időskorú betegek biztonságossági profilja általánosságban azonos volt a fiatalabb betegekével. A ≥ 75 éves betegeknek magasabb volt a volumen-deplációval összefüggő mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) gyakorisága, 4,9%, 8,7% és 2,6% volt a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozin-kezelést kapó betegeknek, illetve a kontroll-csoportban. Az eGFR csökkenését (-3,6% és -5,2%) jelentették a 100 mg kanagliflozin és a 300 mg kanagliflozin esetében, a kontroll-csoportban (-3,0%) képest (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Metformin

A 2. táblázat szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként mutatja be a metforminnal monoterápiaként kezelt betegeknek jelentkező olyan mellékhatásokat, amelyek nem voltak megfigyelhetőek kanagliflozint kapó betegnél. A gyakorisági kategóriák a metformin alkalmazási előírásában található információkon alapulnak.

2. táblázat: A metformin klinikai vizsgálataiban és forgalomba hozatalát követően jelentett mellékhatások előfordulási gyakorisága

Szervrendszeri kategóriák Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
nagyon ritka	laktát acidózis, B ₁₂ -vitamin hiány ^a
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	ízérvés zavara
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	gastrointestinalis tünetek ^b
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
nagyon ritka	erythema, pruritis, urticaria
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
nagyon ritka	májfunkciós eltérések, hepatitis

^a A hosszantartó metformin-kezelés a B₁₂-vitamin felszívódásának csökkenésével járt, ami nagyon ritkán klinikailag jelentős B₁₂-vitamin-hiányt (pl. megaloblastos anaémiát) eredményezhet.

^b A gastrointestinalis tünetek mint például a hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság leggyakrabban a kezelés kezdetén jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Kanagliflozin

Egészséges alanyoknál az egyszeri, 1600 mg-ig terjedő kanagliflozin adagok, illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél 12 héten át naponta kétszer alkalmazott 300 mg kanagliflozin adag általában jól tolerálható volt.

Metformin

Nem figyeltek meg hypoglykaemiát a metformin hidroklorid 85 g-ig terjedő adagjaival, azonban laktát acidózis előfordult ilyen körülmények között. A metformin jelentős túladagolása vagy az egyidejű kockázatok laktát acidózishoz vezethetnek. A laktát acidózis egy sürgősségi állapot, amit kórházban kell kezelni. A metformin és a laktát eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis.

Terápia

Vokanamet túladagolás esetén a beteg klinikai státuszától függően ésszerű az általános szupportív intézkedések alkalmazása, pl. a fel nem szívódott anyag eltávolítása az emésztőrendszerből, klinikai monitorozás és szükség esetén vizsgálatok végzése. A metformin és a laktát eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis. A kanagliflozin elhanyagolható mértékben volt eltávolítható 4 órás hemodialízissel. Nem várható, hogy a kanagliflozin peritoneális dialízissel dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi, ATC kód: A10BD16.

Hatásmechanizmus

A Vokanamet két antihyperglykaemiás gyógyszert egyesít, melyek eltérő és egymást kiegészítő hatásmechanizmusa javítja a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt: kanagliflozint, ami egy SGLT2 transzporter gátló és a metformin-hidrokloridot, ami a biguanidok csoportjának egyik tagja.

KANAGLIFLOZIN

A proximális renális tubulusokban expresszált SGLT2 transzporter felelős a tubulusokban filtrálódott glükóz reabszorpciójának legnagyobb részéért. A diabetes mellitusban szenvedő betegeknél kimutatták a megemelkedett renális glükóz-reabszorpciót, ami hozzájárulhat a tartósan emelkedett vércukorszintekhez. A kanagliflozin az SGLT2 orálisan aktív inhibitora. Az SGLT2 gátlásával a kanagliflozin csökkenti a filtrálódott glükóz reabszorpcióját, valamint a glükóz renális küszöbértékét (renal threshold for glucose; RT_G), és ezáltal növeli a glükóz vizelettel történő kiválasztódását (UGE), ezzel az inzulintól független mechanizmussal csökkentve az emelkedett vércukorszinteket a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Az SGLT2 gátlással megnövekedett UGE egyúttal ozmotikus diurézishez, a diuretikus hatás pedig a szisztolés vérnyomás csökkenéséhez vezet. Az UGE-növekedés kalóriavesztést és ezáltal testsúlycsökkenést eredményez, amint azt kimutatták 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél végzett vizsgálatokban.

A kanagliflozin UGE növelő hatása, amely közvetlenül csökkenti a vércukorszintet, független az inzulintól. A kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban vegyes étkezés által kiváltott, a béta-sejt

funkciót értékelő homeosztázis modellben (HOMA béta-sejt) bekövetkező javulást, és javuló béta-sejt inzulin szekréciós választ figyeltek meg.

A fázis III vizsgálatokban napi egyszeri 300 mg kanagliflozin étkezés előtti adagolása a posztprandiális glükózsztint-ingadozás nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, a napi egyszeri 100 mg-os adag esetében megfigyelhető képest. A kanagliflozin 300 mg-os adagjának ezen hatása részben az intestinalis SGLT1 (a belekben található fontos glükóz transzporter) helyi gátlása miatt következhet be, a gyógyszer felszívódását megelőzően, a belekben fellépő átmeneti, magas kanagliflozin koncentrációkkal összefüggésben (a kanagliflozin alacsony potenciálú SGLT1 transzporter inhibitor). A vizsgálatok a kanagliflozin esetében nem mutattak glükóz malabszorpciót.

METFORMIN

A metformin egy vércukorszint-csökkentő hatású biguanid mely csökkenti mind a bazális mind pedig a posztprandiális plazma glükózsztintet. A metformin nem serkenti az inzulinszekréciót ezáltal nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin három mechanizmuson keresztül fejtheti ki hatását:

- a glükoneogenezis és a glikogenolízis gátlásán keresztül a máj glükóztermelésének csökkentésével,
- az izmokban az inzulin-szenzitivitás növelésével javítva a perifériás glükózfelvételt és hasznosítást,
- és a belekben zajló glükózfelszívódás késleltetésével.

A glikogén-szintetázra hatva a metformin serkenti az intracelluláris glikogén-szintézist. A metformin fokozza a GLUT-1 és GLUT-4 membrán glükóz-transzporterek transzport-kapacitását.

Embereknél a vércukorszintre kifejtett hatásától függetlenül a metforminnak kedvező hatásai vannak a lipidanyagcserére. Ezt terápiás dózissal végzett kontrollált közép- vagy hosszú távú klinikai vizsgálatok során mutatták ki: a metformin csökkenti az összkoleszterin-, az LDL-C- és a trigliceridszinteket.

A kanagliflozin farmakodinámiás hatásai

A kanagliflozin egyszeri vagy többszöri orális adagját követően a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél az RT_G dózisfüggő csökkenését és az UGE növekedését figyelték meg. Az RT_G kb. 13 mmol/l kezdő értékétől kiindulva, a 300 mg-os napi adag mellett a 24-órás átlagos RT_G maximális szupressziója kb. 4 mmol/l – 5 mmol/l-t eredményezett 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a fázis I vizsgálatokban, ami a kezelés által indukált hypoglykaemia alacsony kockázatára utal. A fázis I vizsgálatok során, a napi egyszeri 100 mg vagy 300 mg kanagliflozinnal kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő vizsgálati alanyoknál az RT_G csökkenések megnövekedett UGE-t eredményeztek 77 g/nap – 119 g/nap tartományban; a megfigyelt UGE 308 kcal/nap – 476 kcal/nap kalóriavesztésnek felel meg. A 26 hetes adagolási időszak alatt az RT_G csökkenései és az UGE növekedései fennmaradtak a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A napi vizeletvolumen mérsékelt növekedése (általában < 400 ml – 500 ml) volt megfigyelhető, ami a több napi adagolás során mérséklődött. A kanagliflozin átmenetileg fokozta a vizelettel történő húgysav-kiválasztást (az első napon a kiinduláshoz képest 19%-kal emelkedett, majd a 2. napon 6%-ra és a 13. napon 1%-ra mérséklődött). Ehhez a szérumban húgysav-koncentrációnak kb. 20%-os tartós csökkenése társult.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A kanagliflozin és a metformin egyidejű alkalmazását metformint önmagában vagy más vércukorszint-csökkentő gyógyszerrel kombináltan kapó, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vizsgálták, akiknek nem volt megfelelő a szénhidrátanyagcsere kontrollja.

Vokanamet-tel nem végeztek klinikai hatásossági vizsgálatokat; mindemellett egészséges alanyoknál kimutatták a Vokanamet és az egyidejűleg, külön tablettákban alkalmazott kanagliflozin és metformin közötti bioekvivalenciát.

KANAGLIFLOZIN

Kilenc, a kanagliflozin szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra gyakorolt hatását értékelő kettős-vak, kontrollós klinikai hatásossági és biztonságossági vizsgálatban összesen 10 285, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg vett részt, beleértve 5151 metforminnal kombinált kanagliflozinnal kezelt beteget. A kanagliflozint kapó betegek rassz szerinti megoszlása a következő volt: 72% fehér, 16% ázsiai, 4% fekete bőrű és 8% egyéb csoportba tartozó. A betegek 16%-a volt hispán. A betegek megközelítőleg 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 59,6 év volt (21 évestől 96 éves tartományban), 3082 beteg életkora volt ≥ 65 év, és 510 betegé volt ≥ 75 év. A testtömegindex (Body Mass Index; BMI) a betegek 58%-ánál volt ≥ 30 kg/m².

Placebo-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint vizsgálták kettős terápiában metforminnal, kettős terápiában egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és pioglitazonnal, kiegészítő terápiaként inzulin mellett és monoterápiában (3. táblázat). Általában véve a kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) eredményeket mutatott a placebohoz viszonyítva a szénhidrátanyagcsere kontroll terén, beleértve a glikált hemoglobint (HbA_{1c}), a HbA_{1c} < 7% értéket elérő betegek százalékát, az éhomi vércukorszint (fasting plasma glucose; FPG) vizsgálat megkezdésekor mért értékéhez képest mért változását és az étkezés után 2 órával mért vércukorszintet (postprandial glucose, PPG). Emellett, a placeboval összevetve a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenését figyelték meg.

3. táblázat: Hatásossági eredmények a placebo-kontrollos vizsgálatok alapján^a

Kettős kezelés metforminnal (26 hét)			
	kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,94	7,95	7,96
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,79	-0,94	-0,17
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban	88,7	85,4	86,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-3,7	-4,2	-1,2
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával (26 hét)			
	kanagliflozin + metformin és szulfonilurea		placebo + metformin és szulfonilurea (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,13	8,13	8,12
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,85	-1,06	-0,13
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0

Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	93,5	93,5	90,8
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,1	-2,6	-0,7
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Inzulinhoz hozzáadott kezelés^d (18 hét)			
	kanagliflozin + inzulin		placebo + inzulin (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,33	8,27	8,20
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,63	-0,72	0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	96,9	96,7	97,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,8	-2,3	0,1
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (97,5%-os CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glikémiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

^b p<0,001 placeboval összehasonlítva.

^c Nem értelmezhető.

^d Kanagliflozin mint inzulinhoz hozzáadott kiegészítő terápia (egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül).

A fentiekben bemutatott vizsgálatok mellett egy 18 hetes, egy szulfonilureával végzett kettős terápiás alvizsgálatban és egy 26 hetes, metforminnal és pioglitazonnal végzett hármas terápiás vizsgálatban megfigyelt glikémiás hatásossági eredmények általában hasonlóak voltak az egyéb vizsgálatokban megfigyelttekkel.

Egy dedikált vizsgálat kimutatta, hogy a metforminnal egyidejűleg, kettős terápiában naponta kétszer adott 50 mg és 150 mg kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns eredményeket hozott a szénhidrátanyagcsere egyensúly terén a placebohoz képest, beleértve a HbA_{1c}-t, a HbA_{1c} < 7% értéket elérő betegek százalékát, a vizsgálat megkezdésekor mért FPG érték változását és a testsúlycsökkenést amint azt a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: Hatásossági eredmények a napi kétszeri adagolású kanagliflozin placebo-kontrollos vizsgálatainak alapján^a

	kanagliflozin		placebo (N=93)
	50 mg naponta kétszer (N=93)	150 mg naponta kétszer (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,63	7,53	7,66
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,45	-0,61	-0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,44 ^b (-0, 637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Testsúly			

A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban	90,59	90,44	90,37
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,8	-3,2	-0,6
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) az utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

^b p<0,001 placebóval összehasonlítva.

^c Nem értelmezhető.

^d p=0,013 placebóval összehasonlítva

Aktív-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint metforminnal való kettős kezelésként glimepiriddel és metforminnal és egy szulfonilureával hármas kezelésként szitagliptinnel hasonlították össze (5. táblázat). A napi egyszeri kanagliflozin 100 mg kettős kezelésként metforminnal a HbA_{1c} hasonló csökkenését eredményezte a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest, illetve a 300 mg-os adag a HbA_{1c} nagyobb (p<0,05) csökkenését eredményezte a glimepiridhez képest, így igazolva a non-inferioritást. A kanagliflozin napi egyszeri 100 mg-os és a kanagliflozin napi egyszeri 300 mg-os adagjaival kezelt betegek kisebb arányban (5,6%, illetve 4,9%) tapasztaltak legalább egy hypoglykaemiás epizódot/eseményt a kezelés 52 hete alatt a glimepiriddel kezelt csoporttal (34,2%) összehasonlítva. Egy, a kanagliflozin napi egyszeri 300 mg-os adagját metforminnal és egy szulfonilureával hármas terápiában adott szitagliptin 100 mg-os adagjával összehasonlító vizsgálatban a kanagliflozin nem alacsonyabb (p<0,05) és nagyobb mértékű (p<0,05) HbA_{1c}-csökkenést eredményezett, mint a szitagliptin. A kanagliflozin napi egyszeri 300 mg és a szitagliptin 100 mg adagja mellett a hypoglykaemiás epizódok/események incidenciája 40,7%, illetve 43,2% volt. Mind a glimepiriddel, mind a szitagliptinnel összevetve szignifikáns javulás volt továbbá megfigyelhető a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenésében.

5. táblázat: Hatásossági eredmények aktív kontrollos vizsgálatok alapján^a

Kettős kezelés metforminnal glimepiridhez képest (52 hét)			
	kanagliflozin + metformin		glimepirid (titrált) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,78	7,79	7,83
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,82	-0,93	-0,81
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	53,6	60,1	55,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	86,8	86,6	86,6
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-4,2	-4,7	1,0
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával szitagliptinhez képest (52 hét)			
	kanagliflozin 300 mg + metformin és szulfonilurea (N=377)		szitagliptin 100 mg + metformin és szulfonilurea (N=378)
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,12		8,13
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,03		-0,66
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	47,6		35,3

Testsúly		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	87,6	89,6
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,5	0,3
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A

^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glikémiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

^b $p < 0,05$.

^c Nem értelmezhető.

^d $p < 0,001$.

Különleges betegcsoportok

Két, különleges betegcsoportokkal (idős betegek és kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegek vagy olyan betegek akiknél magas a kardiovaszkuláris betegség kockázata) végzett vizsgálatban a kanagliflozint a betegek aktuális, stabil antidiabetikus-kezeléseihez adták (diéta, monoterápia vagy kombinált terápia).

Idős betegek

Összesen 714 olyan $\geq 55 - \leq 80$ éves beteg (227, $65 - < 75$ éves beteg és 46, $75 - < 80$ éves beteg) vett részt egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 26 hetes vizsgálatban, akiknek az aktuális antidiabetikus kezelése (vércukorszint-csökkentő gyógyszerek és/vagy diéta és testmozgás) nem biztosított kielégítő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt. A HbA_{1c} a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$), -0,57%-os és -0,70%-os változása volt megfigyelhető napi egyszeri 100 mg-os és napi egyszeri 300 mg-os adag mellett a placebohoz képest (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Éhomi plazma glükózsztint

Négy, placebo-kontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezelést monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a placeboval összehasonlítva a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest csökkentette az FPG-t; a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,2 mmol/l-től -1,9 mmol/l-ig, illetve a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -1,9 mmol/l-től -2,4 mmol/l-ig terjedően. Ezek a csökkenések a kezelés időtartama alatt fennmaradtak, és a kezelés első napját követően közel maximálisak voltak.

Posztprandiális glükózsztint

Vegyes étkezés mellett a kanagliflozin-kezelést monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a placebohoz viszonyítva az étkezés előtti vércukorszint-csökkenés és a csökkent posztprandiális glükózsztint ingadozások következtében a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest csökkentette a posztprandiális vércukorszintet, a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,5 mmol/l-től -2,7 mmol/l-ig, illetve a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -2,1 mmol/l-től -3,5 mmol/l-ig.

Testsúly

A kanagliflozin 100 mg és 300 mg-os napi egyszeri adagja kettős vagy hármas kiegészítő terápiában metforminnal a testsúly statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte a 26. hétre a placebohoz képest. Két, 52 hetes aktív-kontrollos vizsgálatban, amelyekben a kanagliflozint a glimepiriddel és a szitagliptinnel hasonlították össze, a kanagliflozin metformin mellett kiegészítésként alkalmazva a testsúly tartós és statisztikailag szignifikáns átlagos csökkenését eredményezte, ami a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagja esetén -4,2%, illetve -4,7% volt a glimepirid és a metformin kombinációjával összevetve (1,0%), és a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált napi egyszeri kanagliflozin 300 mg esetén -2,5% volt a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált szitagliptinnel összevetve (0,3%).

A metforminnal végzett aktív-kontrollos, kettős terápiás vizsgálatban résztvevő betegek egy alcsoportja (N = 208), akiknél kettős röntgenfoton abszorpciometria (DXA) és hasi komputer tomográfiai (CT) vizsgálatokat végeztek a testösszetétel megállapítására, azt mutatta, hogy a

kanagliflozinnal elért testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be, hasonló mennyiségű visceralis és abdominális subcutan zsírvészítés mellett. Kétszázötvenegy (211) beteg vett részt az idős betegek részvételével végzett klinikai vizsgálatból a DXA elemzéssel végzett testösszetétel alvizsgálatban. Ez azt mutatta, hogy a placebohoz képest a kanagliflozinnal összefüggő testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be. A csontsűrűség nem változott jelentősen a trabecularis és a corticalis régiókban.

Kardiovaszkuláris biztonságosság

A fázis II és fázis III klinikai vizsgálatokban 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 9632 betegnél előre meghatározott interim meta-analízist végeztek az értékelt főbb kardiovaszkuláris események tekintetében, beleértve azt a folyamatban lévő kardiovaszkuláris vizsgálatban részt vevő 4327 beteget is (44,9%), akiknél fennáll a kardiovaszkuláris betegség vagy annak magas kockázata. A kanagliflozin (mindkét adag összevonva) esetén az összetett elsődleges végpont (kardiovaszkuláris halálozás, nem fatális stroke, nem fatális myocardialis infarctus és kórházi ellátást igénylő instabil angina eseményekig eltelő idő) relatív hazárdja a kombinált aktív és placebo komparátorokkal szemben 0,91 (95%-os CI: 0,68; 1,22) volt; ezért a kanagliflozin esetén a komparátorokhoz képest nem volt bizonyíték a kardiovaszkuláris kockázat növekedésére. A relatív hazárdok a 100 mg-os és a 300 mg-os napi egyszeri kanagliflozin adagok esetén hasonlóak voltak.

Vérnyomás

A négy, 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat (N=2313) elemzésében a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagjaival végzett kezelés a szisztolés vérnyomás -3,9 Hgmm-es és -5,3 Hgmm-es átlagos csökkenését eredményezte a placebóval összehasonlítva (-0,1 Hgmm), valamint a diasztolés vérnyomásra gyakorolt kisebb hatást a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagjai esetén -2,1 Hgmm és -2,5 Hgmm átlagos változás mellett, a placebóval összehasonlítva (-0,3 Hgmm). A szívritmusban nem következett be figyelemre méltó változás.

Betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a $HbA_{1c} > 10\%$ és $\leq 12\%$ közötti

A vizsgálat megkezdésekor $HbA_{1c} > 10\%$ - $\leq 12\%$ értékű, monoterápiában kanagliflozinnal kezelt betegek alvizsgálatában a kanagliflozin 100 mg-os és 300 mg-os napi egyszeri adagjai a HbA_{1c} (placebóra nem korrigált) -2,13%-os illetve -2,56%-os csökkenését eredményezték a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest.

METFORMIN

A prospektív, randomizált (UKPDS) vizsgálat állapította meg az intenzív vércukorszint-kontroll hosszú távú előnyét 2-es típusú diabetes mellitusban. Az önmagában alkalmazott diéta sikertelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek elemzése az alábbiakat mutatta ki:

- a diabetes mellitusszal kapcsolatos bármely komplikáció abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése a metformin csoportban (29,8 esemény/1000 betegév) *versus* az önmagában alkalmazott diéta (43,3 esemény/1000 betegév), $p=0,0023$ és *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápia csoportok. (40,1 esemény/1000 betegév), $p=0,0034$
- a diabetes mellitusszal kapcsolatos bármely mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 7,5 esemény/1000 betegév, diéta önmagában 12,7 esemény/1000 betegév, $p=0,017$
- a teljes mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 13,5 esemény/1000 betegév *versus* diéta önmagában 20,6 esemény/1000 betegév, ($p=0,011$) és *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápia csoportok: 18,9 esemény/1000 betegév ($p=0,021$)
- a myocardialis infarctus abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 11 esemény/1000 betegév, diéta önmagában 18 esemény/1000 betegév, ($p=0,01$).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Vokanamet vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

VOKANAMET

Egészséges alanyokkal végzett bioekvivalencia vizsgálatok alapján a Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, és 150 mg/1000 mg kombinált tablettái bioekvivalensek a kanagliflozin és a metformin megfelelő dózisainak önálló tablettákban történő egyidejű adásával.

A Vokanamet 150 mg/1000 mg étellel együtt való alkalmazása nem eredményezett változást a kanagliflozin összexpozíciójában. Nem volt változás a metformin AUC értékében; mindemellett a metformin átlagos csúcs plazmakoncentrációja 16%-kal csökkent, amikor étellel együtt alkalmazták. A csúcs plazmakoncentráció elérésének késleltetését figyelték meg mindkét komponens esetében (2 óra a kanagliflozin és 1 óra a metformin esetében), nem éhombra adva. Ezek a változások valószínűleg klinikailag nem relevánsak. Ahogy a metformint a gasztrointesztinális mellékhatások incidenciájának csökkentése érdekében étellel együtt javasolt alkalmazni, úgy a metforminnal összefüggő gasztrointesztinális intolerálhatóság csökkentése érdekében javasolt a Vokanamet étellel együtt történő bevétele.

KANAGLIFLOZIN

A kanagliflozin farmakokinetikája alapvetően hasonló az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetén. Egészséges alanyoknak adott egyszeri 100 mg és 300 mg orális adag után a kanagliflozin gyorsan felszívódott, a csúcs plazmakoncentrációt (medián T_{max}) az adag beadása után 1 - 2 órával érte el. A kanagliflozin plazma C_{max} és az AUC 50 mg és 300 mg között a dózissal arányos módon emelkedett. A látszólagos terminális felezési idő ($t_{1/2}$) (a középérték \pm normál szórással megadva) $10,6 \pm 2,13$ óra, illetve $13,1 \pm 3,28$ óra volt 100 mg és 300 mg adag esetén. A 100 mg és 300 mg kanagliflozin napi egyszeri adagolásakor dinamikus egyensúlyi állapot 4 - 5 nap után állt be. A kanagliflozin nem mutat időfüggő farmakokinetikai tulajdonságokat, és a többszöri 100 mg és 300 mg adag alkalmazását követően legfeljebb 36%-ban halmozódik fel a plazmában.

Felszívódás

A kanagliflozin átlagos abszolút orális biohasznosulása kb. 65%. A kanagliflozin magas zsírtartalmú étellel történő együttes adása nem volt hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára, ezért a kanagliflozin bevehető étellel együtt vagy anélkül (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Egészséges alanyoknál a kanagliflozin átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban (V_d) egyszeri intravénás infúziót követően 119 liter volt, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A kanagliflozin erőteljesen kötődik a plazmafehérjékhez (99%), legfőképpen az albuminhoz. A fehérjekötődés független a kanagliflozin plazmakoncentrációjától. A plazmafehérjéhez való kötődés nem módosul jelentősen vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Biotranszformáció

A kanagliflozin legfőbb metabolikus eliminációs útvonala az *O*-glükuronidáció, a kanagliflozint elsősorban az UGT1A9 és az UGT2B4 glükuronidálja két inaktív *O*-glükuronid metabolitá. A kanagliflozin CYP3A4-mediált (oxidatív) metabolizmusa embereknél minimális (kb.7%).

In vitro vizsgálatokban a kanagliflozin a terápiásnál magasabb koncentrációknál nem gátolta a citokróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9-et, és nem indukálta a CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4-et. *In vivo* a CYP3A4-re gyakorolt, klinikailag releváns hatás nem volt megfigyelhető (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Egészséges alanyoknál egyszeri orális [¹⁴C]-kanagliflozin adag alkalmazását követően az alkalmazott radioaktív dózis 41,5%-át, 7,0%-át és 3,2%-át nyerték vissza a székletből kanagliflozinként, hidroxilált metabolitként, illetve *O*-glükuronid metabolitként. A kanagliflozin enterohepatikus körforgása elhanyagolható volt.

Az alkalmazott radioaktív dózisonak kb. 33%-a választódott ki a vizeletben, elsősorban *O*-glükuronid metabolitok formájában (30,5%). A dózis kevesebb mint 1%-a választódott ki változatlanul kanagliflozinként a vizeletben. A kanagliflozin 100 mg és 300 mg adag renális clearance-e az 1,30 ml/perc - 1,55 ml/perc tartományba esett.

A kanagliflozin alacsony clearance-ű hatóanyag, melynek az átlagos szisztémás clearance-e kb. 192 ml/perc egészséges alanyoknál intravénás alkalmazást követően.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Egy egyszeri dózissal végzett nyílt vizsgálat a (CrCl felhasználásával, a Cockcroft-Gault-egyenlet alapján osztályozott) különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén a kanagliflozin 200 mg-jának farmakokinetikáját vizsgálta egészséges vizsgálati alanyokkal összevetve. A vizsgálatban 8 normál veseműködésű (CrCl ≥ 80 ml/perc) alany, 8 enyhe fokú vesekárosodásban (CrCl 50 ml/perc – < 80 ml/perc) szenvedő alany, 8 közepes fokú vesekárosodásban (CrCl 30 ml/perc – < 50 ml/perc) szenvedő alany és 8 súlyos vesekárosodásban (CrCl < 30 ml/perc) szenvedő alany, valamint 8 hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő (end-stage renal disease – ESRD) alany vett részt.

A kanagliflozin C_{max} -értéke az enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén mérsékeltten, sorrendben 13%, 29% és 29%-kal, a hemodializált alanyok esetében azonban nem emelkedett. Egészséges alanyokkal összevetve a kanagliflozin AUC-értéke enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén sorrendben kb. 17%, 63%, és 50%-kal emelkedett, de hasonló volt az ESRD alanyoknál és az egészséges alanyoknál.

A hemodialízis elhanyagolható mértékben távolította el a kanagliflozint.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Normális májműködésű alanyokkal összevetve a kanagliflozin C_{max} és AUC_{∞} értékre vonatkozó geometriai átlag aránya 107%, illetve 110% volt Child-Pugh A stádiumú (enyhe fokú májkárosodás), és 96%, illetve 111% volt Child-Pugh B stádiumú (közepes fokú) alanyoknál a kanagliflozin egyszeri 300 mg-os adagjának alkalmazását követően.

Ezek a különbségek nem tekinthetők klinikailag jelentősnek.

Idősek (≥ 65 éves)

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a kanagliflozin farmakokinetikájára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek

Gyermekkorú betegekkel nem folytattak vizsgálatokat a kanagliflozin farmakokinetikájának jellemzésére.

Egyéb különleges betegcsoportok

Farmakogenetika

Mind az UGT1A9, mind pedig az UGT2B4 genetikai polimorfizmusnak van kitéve. Klinikai adatoknak egy összevont analizisében a kanagliflozin AUC-jének 26%-os és 18%-os növekedését figyelték meg az UGT1A9*1/*3 allélt illetve az UGT2B4*2/*2 allélt hordozóknál. Nem várható, hogy a kanagliflozin expozíciójának ezen növekedései klinikailag relevánsak legyenek. A homozigóta hatás (UGT1A9*3/*3, frekvencia < 0,1%) valószínűleg kifejezettebb, mindazonáltal azt nem vizsgálták.

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nem, rassz/etnikai hovatartozás vagy a testtömegindex nincs klinikailag jelentős hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára.

METFORMIN

Felszívódás

Egy metformin-hidroklorid tableta orális dózisát követően a C_{max} körülbelül 2,5 órán belül (T_{max}) alakult ki. Egészséges egyéneknél egy 500 mg-os vagy 850 mg-os metformin-hidroklorid tableta abszolút biohasznosulása körülbelül 50-60%. Egy orális dózist követően a fel nem szívódott, székletből visszanyerhető rész 20-30% volt.

Orális alkalmazást követően a metformin felszívódása telítődést mutat, és nem teljes. Feltételezik, hogy a metformin-felszívódás farmakokinetikája nem lineáris.

A metforminra vonatkozó ajánlott adagokat és adagolási sémákat követve a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja 24-28 óra alatt alakul ki, és értéke általában kisebb, mint 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a C_{max} nem lépte túl az 5 $\mu\text{g/ml}$ értéket, még a maximális dózisoknál sem.

Az étel csökkenti és kismértékben késlelteti a metformin felszívódásának mértékét. Egy 850 mg-os tableta orális alkalmazását követően a plazmakoncentráció csúcsa 40%-kal volt alacsonyabb, az AUC 25%-kal csökkent, és a plazmakoncentráció csúcsának eléréséhez szükséges idő 35 perccel nőtt. Ezen megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin bejut a vörösvértestekbe. A vére vonatkozó csúcserték alacsonyabb, mint a plazmára vonatkozó csúcs, és ezek körülbelül egyidőben jelentkeznek. A vörösvértestek nagy valószínűséggel egy másodlagos eloszlási kompartmentet képviselnek. Az átlagos eloszlási térfogat (V_d) 63 és 276 l között van.

Biotranszformáció

A metformin változatlan formában választódik ki a vizeletbe. Emberekben metabolitokat nem azonosítottak.

Elimináció

A metformin vese-clearance-e > 400 ml/perc, ami azt jelzi, hogy a metformin-hidroklorid glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval ürül. Egy orális dózist követően a látszólagos, végső eliminációs felezési idő kb. 6,5 óra.

Károsodott vesefunkció esetén a vese clearance a kreatininnel arányosan csökken, és így az eliminációs felezési idő meghosszabbodása a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

Gyermekek

Egyszeri dózisos vizsgálat: egyszeri, 500 mg-os metformin-hidroklorid dózist követően gyermekbetegek az egészséges felnőtteknél megfigyelthez hasonló farmakokinetikai profilt mutattak.

Többszöri dózisos vizsgálat: az adatok egy vizsgálatra korlátozódnak. Gyermekbetegek esetében 7 napig naponta kétszer adott, 500 mg-os ismételt dózisokat követően a csúcs C_{max} és az AUC_{0-t} körülbelül 33%-kal ill. 40%-kal csökkent összehasonlítva 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttekkel, akik 14 napig naponta kétszer 500 mg ismételt dózisokat kaptak. Ennek korlátozott a klinikai jelentősége, mivel az adag a szénhidrátanyagcsere-egyensúly alapján egyénileg titrált.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kanagliflozin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A kanagliflozin nem mutatott a fertilitásra és a korai embrionális fejlődésre gyakorolt hatást patkányokban a maximális ajánlott human adag (maximum recommended human dose; MRHD) expozíciójánál legfeljebb 19-szer nagyobb expozíció mellett.

Egy, patkányokon végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a lábközépcsontok késői csontosodását figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójának 73-szor ill. 19-szer nagyobb szisztémás expozíciójánál. Nem ismert, hogy a késői csontosodás a kanagliflozin, felnőtt patkányokban megfigyelt kalcium homeosztázisra való hatásának tulajdonítható-e.

Egy pre-, illetve posztnatális fejlődési vizsgálatban a vemhesség 6. napjától a szoptatás 20. napjáig a nőstény patkányoknál alkalmazott kanagliflozin a hím és nőstény utódok testsúlyának csökkenését eredményezte az anyaállatnál toxikus > 30 mg/kg/nap adagok mellett (a kanagliflozin maximális ajánlott human adagja [maximum recommended human dose; MRHD] esetén a humán expozíciós szint $\geq 5,9$ -szeresének megfelelő expozíció). Az anyai toxicitás hatása a csökkent testsúlynövekedésre korlátozódott.

A felnőtt patkányokon megfigyelt hatásokkal összevetve fiatal patkányokon a születés 1. napjától a 90. napig alkalmazott kanagliflozinnal végzett vizsgálat nem mutatott megnövekedett érzékenységet. Mindamellet a megfigyelhető hatással még nem rendelkező szintnél (No Observable Effect Level; NOEL) a vesemedence dilatációját figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójának 2,4-szeres ill. 0,6-szeres expozíciói mellett, és nem fejlődtek teljesen vissza a kb. 1 hónapos gyógyulási periódus alatt. A fiatal patkányoknál észlelt maradandó renális leletek nagy valószínűséggel a fejlődő patkányvese kanagliflozin miatt megnövekedett vizeletmennyiség kezelésének csökkent képességének tulajdonítható, mivel a patkányvese funkcionális kifejlődése 6 hetes korig tart.

Egy kétéves, 10, 30 és 100 mg/kg adaggal végzett vizsgálatban a kanagliflozin hím és nőstény egerekben nem növelte a daganatok előfordulásának gyakoriságát. A legmagasabb, 100 mg/kg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 14-szerese. Hím patkányok esetében a kanagliflozin mindegyik vizsgált adag (10, 30 és 100 mg/kg) esetén növelte a herék Leydig-sejtes daganatainak incidenciáját; a legalacsonyabb, 10 mg/kg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 1,5-szerese. Hím és nőstény patkányokban a kanagliflozin nagyobb adagjai (100 mg/kg) növelték a pheochromocytomák és a renális tubuláris daganatok incidenciáját; az AUC-expozíció alapján, pheochromocytomák és renális tubuláris daganatok esetén 30 mg/kg/nap mellett a NOEL a 300 mg-os napi klinikai adag melletti expozíció 4,5-szerese. Preklinikai és klinikai mechanisztikus vizsgálatok alapján a Leydig-sejtes daganatokat, a renális tubuláris daganatokat és a pheochromocytomákat patkány-specifikusnak tekintik. Úgy tűnik, hogy patkányokban a kanagliflozin által indukált renális tubuláris daganatokat és pheochromocytomákat a szénhidrát malabszorpció idézi elő a kanagliflozin a patkányok bélben történő SGLT1 gátlásának következtében; a mechanisztikus klinikai vizsgálatok a maximális ajánlott klinikai adag legfeljebb kétszeresének megfelelő kanagliflozin adagjai mellett emberben nem igazolták a szénhidrát malabszorpciót. A Leydig-sejtes daganatok a luteinizáló hormon (LH) növekedéséhez kapcsolódnak, amely patkányok esetén a Leydig-sejtes daganatok kifejlődésének ismert mechanizmusa. Egy 12 hetes klinikai vizsgálatban a stimulálatlan LH nem növekedett kanagliflozinnal kezelt hím patkányokban.

Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok

azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Környezeti kockázatbecslés: a klinikai alkalmazás során a Vokanamet összetevői közül sem a kanagliflozinnal sem a metforminnal összefüggésben nem jelent környezeti kockázatot.

Kanagliflozin/Metformin

Egy patkányokkal végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban az önmagában adott metformin (300 mg/kg/nap) elmaradó/hiányos csontosodást okozott, míg az önmagában adott kanagliflozinnak (60 mg/kg/nap) nem voltak hatásai. A kanagliflozin/metformin 60/300 mg/kg/nap adagjának alkalmazásakor (a 300/2000 mg dózissal vonatkozó kanagliflozin és metformin klinikai expozíció 11-szeres ill. 13-szoros expozíciói) ezek a hatások kifejezettebbek voltak, mint az önmagában adott metformin esetén.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Hipromellóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

50 mg/850 mg
Makrogol (3350)
Polivinil-alkohol
Talkum
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos zárással, indukciós gyűrűvel és nedvességkötővel ellátva.

A tartály 20 vagy 60 filmtablettát tartalmaz.

Kiszerelés:

1 x 20 filmtabletta

1 x 60 filmtabletta
180 (3 x 60) filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Bézs színű, kapszula alakú, kb. 21 mm hosszú, azonnali hatóanyagleadású filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „551” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vokanamet a diéta és a testmozgás mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 18 éves és idősebb felnőtt betegek szénhidrátanyagcsere-egyensúlyának javítására javallott:

- a metformin monoterápia maximális tolerált dózisa mellett nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegeknél.
- más vércukorszintet csökkentő gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinálva olyan betegeknél, akiknél a metformin és ezek a gyógyszerek nem biztosítanak megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt (a különböző kombinációkról rendelkezésre álló adatokat lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban).
- külön-külön tablettában adott kanagliflozin és metformin kombinációval már kezelt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Vokanamet-tel történő vércukorszintcsökkentő-kezelés dózisát egyénre kell szabni, a beteg jelenlegi kezelése, a hatásosság és a tolerálhatóság alapján, az ajánlott napi 100 mg vagy 300 mg kanagliflozin adásával és az ajánlott maximális metformin orális adag túllépése nélkül.

A metformin maximális tolerált dóziséval nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegek

Azoknál a betegeknél, akiknél metformin kezelés mellett nem megfelelő a szénhidrátanyagcsere-egyensúly, a Vokanamet ajánlott kezdő adagja feleljen meg naponta kétszer 50 mg kanagliflozinnak plusz a már szedett metformin adagjának vagy az ahhoz legközelebbi, terápiásan megfelelő adagnak. A Vokanamet adagja olyan betegeknél, akik tolerálják az 50 mg kanagliflozint tartalmazó Vokanamet adagot, és további szénhidrátanyagcsere kontrollra szorulnak, az adag emelhető naponta kétszer 150 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-re (lásd az alábbiakat és a 4.4 pontot).

A különálló kanagliflozin és metformin tablettákról átállításra kerülő betegek

Azoknál a betegeknél, akiket külön-külön adott kanagliflozinról és metforminról állítanak át, a Vokanamet-et a teljes napi adagnak megfelelő kanagliflozin és metformin adagokkal azonos adagban vagy a legközelebbi, terápiásan megfelelő metformin dózisban kell elkezdni, mint amit már szedtek.

A kanagliflozin adag (az optimális metformin adaghoz adva) beállítását meg kell fontolni a Vokanamet-re történő átállítást megelőzően.

Az olyan betegeknél, akik az 50 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-et tolerálják, és további szénhidrátanyagcsere kontrollra szorulnak, megfontolandó az adag emelése 150 mg kanagliflozint tartalmú Vokanamet-re.

Óvatosan kell eljárni az 50 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet adagjának 150 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-re emelésekor a ≥ 75 éves betegeknél, az ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegeknél vagy más, olyan betegeknél, akiknél a kanagliflozin által kiváltott kezdeti diurézis kockázatot jelent (lásd 4.4 pont). A Vokanamet-kezelés megkezdése előtt az olyan betegeknél, akiknél volumen-depléció áll fenn, az állapot korrigálása javasolt (lásd 4.4 pont).

Amikor a Vokanamet-et inzulin vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyag (pl. egy szulfonilurea) kiegészítéseként adják, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében megfontolandó az inzulin vagy az inzulin szekréciót fokozó gyógyszer alacsonyabb dózisa (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Speciális populációk

Idősebb betegek (≥ 65 év)

Mivel a metformin részben a veséken keresztül eliminálódik, és mivel az idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel csökkent a vesefunkció, a Vokanamet-et az életkor emelkedésével óvatosan kell alkalmazni. A metforminnal összefüggő laktát acidózis megelőzésének elősegítése érdekében a veseműködés rendszeres ellenőrzése szükséges, különösen idősebb betegeknél. A kanagliflozinnal összefüggő volumen-depléció kockázatával is számolni kell (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Beszűkült veseműködés

Az adag módosítása nem szükséges olyan betegeknél, akiknél a számított glomerulus filtrációs ráta (eGFR) $60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2 - < 90 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy a kreatinin-clearance-e (CrCl) $60 \text{ ml/perc} - < 90 \text{ ml/perc}$.

A Vokanamet-et a metformin hatóanyagtartalom miatt tilos közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazni (eGFR értéke $< 60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy a CrCl $< 60 \text{ ml/perc}$) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Beszűkült májműködés

A metformin hatóanyagtartalom miatt a Vokanamet alkalmazása nem ajánlott májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont). Nem állnak rendelkezésre klinikai tapasztalatok a Vokanamet alkalmazásáról májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek

A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Vokanamet-et szájon át, naponta kétszer, és a metforminnal járó gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében étellel együtt kell bevenni. A tablettákat egészben kell lenyelni.

Amennyiben kimarad egy adag, a beteg be kell vegye a kihagyott adagot amint eszébe jut, azonban ha ez közel esik a következő adag bevitelének idejéhez, akkor a beteg hagyja ki a kimaradt adagot, és a gyógyszert a következő, tervezett időpontban vegye be.

4.3 Ellenjavallatok

- a készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- diabeteses ketoacidosis, diabeteses pre-coma;
- közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² vagy CrCl < 60 ml/perc értékű betegek), (lásd 4.2 és 4.4 pont);
- olyan akut állapotok, amelyekben fennáll a vesefunkció megváltozásának lehetősége, mint például: dehydratio, súlyos fertőzés, sokk (lásd 4.4 pont);
- olyan akut vagy krónikus betegségek, amelyek szöveti hypoxiát okozhatnak, mint például: szív vagy légzési elégtelenség, nemrégiben lezajlott myocardialis infarctus, sokk;
- májkárosodás, heveny alkoholmérgezés, alkoholizmus (lásd 4.2 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

AVokanamet-et 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért ilyen betegnél alkalmazása nem ajánlott.

Laktát acidózis

A laktát acidózis egy ritka, de súlyos (azonnali kezelés hiányában magas mortalitású) metabolikus szövődmény, ami a metformin akkumulációja miatt alakulhat ki. A metformint kapó betegeknél jelentett laktát acidosis esetek elsősorban olyan diabeteses betegeknél fordultak elő, akiknek jelentős veseelégtelenségük volt. A laktát acidosis incidenciája csökkenthető és csökkenteni is kell az egyéb járulékos kockázati tényezők, mint például a rosszul beállított diabetes, a ketosis, a tartós éhezés, a túlzott mennyiségű alkoholfogyasztás, a májkárosodás és minden hypoxiával járó állapot megállapításával is.

Diagnózis

Gondolni kell a laktát acidosis kockázatára az olyan nem specifikus tünetek esetén, mint például az emésztési zavarokat kísérő izomgörcsök, hasi fájdalom és kifejezett gyengeség.

A laktát acidosist az acidoticus dyspnoe, a hasi fájdalom és a hypothermia jellemzi, amit coma követ. A diagnosztikus értékű laboratoriumi leletek a vér csökkent pH-értéke, a laktát plazmaszint magasabb mint 5 mmol/l, valamint a megnövekedett anion gap és a laktát/piruvat arány. Ha metabolikus acidosisra van gyanú, a gyógyszeres kezelést abba kell hagyni, és a beteget azonnal hospitalizálni kell (lásd 4.9 pont). A kezelőorvosnak figyelmeztetnie kell a betegét a laktát acidosis kockázatára és a tüneteire.

Veseműködés

Mivel a metformin a vesén keresztül választódik ki, és a metformin akkumulációja laktát acidosist idézhet elő, az eGFR vagy kreatinin-clearance értékét meg kell határozni a kezelés megkezdése előtt majd azt követően rendszeresen mérni kell.

- legalább évente normális veseműködésű betegeknél,
- legalább évente 2-4 alkalommal, ha az eGFR (kreatinin-clearance) értéke a normálértéknél alacsonyabb, továbbá idősebb betegek esetén.

A csökkent veseműködés az idősebb betegeknél gyakori és tünetmentes. Fokozott elővigyázatosság szükséges azokban a helyzetekben, amikor a veseműködés károsodott lehet, például

vérnyomáscsökkentő vagy vízajtó kezelés elkezdésekor, és amikor egy nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelést kezdenek el.

Jódozott kontrasztanyagok alkalmazása

A jódozott kontrasztanyagok radiológiai vizsgálatok során történő intravasculáris adása veseelégtelenséghez vezethet. Ez a metformin akkumulálódását is kiválthatja, ami növelheti a laktát acidosis veszélyét. Ezért a Vokanamet adását a vizsgálat előtt vagy annak időpontjában abba kell hagyni, és az nem kezdhető újra, csak 48 óra múlva, és csak azután, ha a vesefunkciót ismételtelen ellenőrizték, és az normális volt (lásd 4.5 pont).

Műtét

Mivel a Vokanamet metformint tartalmaz, ezért a kezelést általános, spinális vagy epidurális anaesthesiában végzett elektív műtét előtt 48 órával fel kell függeszteni. A kezelés nem kezdhető újra korábban, csak a műtét után 48 órával vagy az orális táplálkozás újrakezdését követően, és csak akkor, ha a normális vesefunkciót igazolták.

Alkalmazás olyan betegeknél, akiknél fennáll a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások kockázata

Hatásmechanizmusa miatt a kanagliflozin a glükóz vizelettel történő kiválasztódásának (urinary glucose excretion; UGE) növelésével ozmotikus diurézist okoz, ami csökkentheti az intravaszkuláris térfogatot és a vérnyomást (lásd 5.1 pont). A kanagliflozin kontrollos klinikai vizsgálataiban emelkedett a volumen-deplécióval kapcsolatos mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio vagy hypotensio) száma, amelyeket a 300 mg-os napi adag alkalmazásakor gyakrabban figyeltek meg, és leggyakrabban a kezelés első három hónapjában léptek fel (lásd 4.8 pont).

Elővigyázatosság szükséges olyan betegeknél, akiknél a vérnyomás kanagliflozin által kiváltott csökkenése kockázatot jelenthet, mint például az olyan betegeknél, akiknek ismert kardiovaszkuláris betegségük van, a vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő betegeknél, akiknek az anamnézisében hypotonia szerepel, diuretikumokkal kezelt vagy az idősebb (≥ 65 éves) betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A volumen-depléció következtében többnyire az eGFR átlagának kismértékű csökkenését figyelték meg a kanagliflozin-kezelés megkezdését követő első 6 hétben. Az ismertett intravaszkuláris térfogat csökkenésre érzékenyebben reagáló betegeknél néha az eGFR nagyobb mértékű csökkenését ($> 30\%$) figyelték meg, ami idővel javult, és ritkán vezetett a kanagliflozin-kezelés megszakításhoz (lásd 4.8 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy jelentsék a volumen-depléció tüneteit. Nem ajánlott a kanagliflozin alkalmazása kacs-diuretikummal kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont) vagy akiknél volumen-depléció áll fenn, pl. akut betegség miatt (pl. gastrointestinalis betegség).

A Vokanamet-tel kezelt betegeknél, olyan társuló állapotok esetében, melyek volumen-depléciót eredményezhetnek (mint pl. gastrointestinalis betegség), a volumen státusz (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, vesefunkciót ellenőrző vizsgálatokat is magában foglaló laboratóriumi vizsgálatok) és a szérum elektrolitok gondos monitorozása ajánlott. Olyan betegeknél, akiknél a Vokanamet-kezelés mellett volumen-depléció alakul ki, az állapot rendeződéséig megfontolandó a Vokanamet-kezelés átmeneti abbahagyása. A kezelés megszakítása esetén a glükóz gyakoribb monitorozása szükséges.

Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis ritka eseteit, köztük életveszélyes eseteket is jelentettek a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően az SGLT2-inhibitorokkal kezelt betegeknél, beleértve a kanagliflozint is. Számos esetben az állapot megjelenése atípusos volt, a vércukorértékek

mindössze mérsékelt, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti emelkedésével. Nem ismert, hogy a diabéteses ketoacidosis nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a magasabb kanagliflozin dózisok esetén.

A diabéteses ketoacidosis kockázatát a nem specifikus tünetek, mint például a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, fokozott szomjúság, nehézlégzés, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság esetén mérlegelni kell. Ezeknek a tüneteknek a megjelenése esetén – a vércukorszintre való tekintet nélkül – a betegeknél a ketoacidosis azonnal vizsgálni kell.

Azoknál a betegeknél, akiknél diabéteses ketoacidosisra van gyanú, vagy azt diagnosztizálták, a Vokanamet-kezelést azonnal abba kell hagyni.

A kezelést nagy műtéti beavatkozás vagy akut, súlyos betegség miatt hospitalizált betegeknél meg kell szakítani. A Vokanamet-kezelést mindkét esetben újra lehet kezdeni, ha a beteg állapota stabilizálódott.

A Vokanamet-kezelés elkezdésekor a beteg anamnézisében szereplő, a ketoacidosisra esetleg predisponáló tényezőket mérlegelni kell.

A következők tartozhatnak azok közé a betegek közé, akiknél magasabb lehet a diabéteses ketoacidosis kockázata: alacsony béta-sejt funkciós rezerv kapacitású betegek (pl. 2-es típusú diabéteses, alacsony C-peptidszintű betegek vagy látens autoimmun diabétes felnőtteknél (LADA) vagy olyan betegek, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel), olyan betegségben szenvedő betegek, ami korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidrációhoz vezet, azok a betegek, akiknél lecsökkentették az inzulin dózisokat, valamint azok a betegek, akiknél egy akut betegség, műtét vagy alkoholabúzus miatt fokozott az inzulinigény. Az SGLT2-inhibitorokat ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Az SGLT2-inhibitor-kezelés ismételt elkezdése azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi SGLT2-inhibitor-kezelés alatt diabéteses ketoacidosis alakult ki, nem javasolt, csak akkor, ha egy egyértelmű kiváltó tényezőt azonosítottak, és megszüntették azt.

A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát az 1-es típusú diabétesben szenvedő betegeknél nem igazolták, és a Vokanametet nem szabad 1-es típusú diabétesben szenvedő beteg kezelésére alkalmazni. A klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a diabéteses ketoacidosis előfordulása gyakori, amikor az 1-es típusú diabétesben szenvedő betegeket SGLT2-inhibitorokkal kezelik.

Emelkedett haematocrit-érték

A haematocrit-érték emelkedését figyelték meg kanagliflozin-kezelés során (lásd 4.8 pont), ezért a már emelkedett haematocrit-értékű betegeknél elővigyázatosság indokolt.

Idősebb betegek (≥ 65 éves)

Idős betegeknél nagyobb lehet a volumen-depléció kockázata, őket nagyobb valószínűséggel kezelik diuretikumokkal és veseműködésük károsodott lehet. A ≥ 75 éves betegeknél a kanagliflozinnal kezelt betegek nagyobb arányánál jelentettek volumen-deplécióval összefüggő mellékhatásokat (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio). Továbbá az eGFR nagyobb mértékű csökkenését jelentették ezeknél a betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gombás genitális fertőzések

Összhangban a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (sodium glucose co-transporter 2; SGLT2) gátló hatásmechanizmussal és a glükóz vizelettel történő fokozott kiválasztódásával, a kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban nőknél vulvovaginalis candidiasist, férfiaknál balanitist vagy balanoposthitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A fertőzés nagyobb valószínűséggel alakult ki korábban gombás genitális fertőzésben szenvedő nőknél és férfiaknál. Balanitis vagy balanoposthitis elsősorban

circumcisió után nem esett férfiaknál fordult elő. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek, és egyes esetekben circumcisiót végeztek. A gombás genitális fertőzések többségét a Vokanamet-kezelés folytatása mellett az orvos által rendelt vagy a beteg által választott helyi gombaellenes készítményekkel kezelték.

Szívelégtelenség

A NYHA (New York Heart Association) III stádiumú betegekkel szerzett tapasztalat korlátozott, és nincs a kanagliflozinnal a NYHA IV stádiumú betegekkel klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

A kanagliflozin hatásmechanizmusának következtében a Vokanamet-et szedő betegek vizeletének glükóz vizsgálata pozitív lesz.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós farmakokinetikai vizsgálatokat nem végeztek a Vokanamet-tel, azonban ilyen vizsgálatokat végeztek az egyes hatóanyagokkal összefüggésben (kanagliflozin és metformin). A kanagliflozin (naponta egyszer 300 mg) és metformin (naponta egyszer 2000 mg) egyidejű alkalmazása nem volt jelentős hatással sem a kanagliflozin, sem a metformin farmakokinetikájára.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Diuretikumok

A kanagliflozin kiegészítheti a diuretikumok hatását, és növelheti a dehydratio és a hypotensio kockázatát (lásd 4.4 pont).

A kanagliflozin adása nem ajánlott kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknek.

Inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek

Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okozhatnak. Ezért Vokanamet-tel kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerre lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek kanagliflozinra gyakorolt hatása

A kanagliflozin metabolizmusa elsősorban az UDP-glükuronozil-transzferáz 1A9 (UGT1A9) és 2B4 (UGT2B4) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe. A kanagliflozint a P-glycoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztencia fehérje (Breast Cancer Resistance Protein; BCRP) transzportálja.

Enzimindukáló szerek (pl.: lyukaslevelű orbáncfű [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturátok, fenitoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) a kanagliflozin csökkent expozícióját idézhetik elő. A kanagliflozin és rifampicin (különböző aktív transzporterek és gyógyszer-metabolizáló enzimek induktora) egyidejű alkalmazását követően a kanagliflozin szisztémás expozíció (görbe alatti terület, AUC) 51%-os, a csúcs plazmakoncentráció (C_{max}) 28%-os csökkenését figyelték meg. A kanagliflozin-expozíciók ilyen mértékű csökkenései csökkenthetik a hatásosságot.

Amikor kanagliflozint együtt kell alkalmazni ezen UGT enzimek és transzport proteinek kombinált induktoraival, a kanagliflozinra adott válasz értékelésére a szénhidrátanyagcsere-egyensúly monitorozása szükséges. Amikor kanagliflozint ezen UGT enzimek egy induktorával együtt kell alkalmazni, és a szénhidrátanyagcsere további kontrollja szükséges, megfontolandó az adag emelése a

150 mg kanagliflozint tartalmazó napi kétszeri Vokanamet-re, ha a beteg tolerálja az aktuálisan alkalmazott kanagliflozin napi kétszeri 50 mg-os adagját (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kolesztiramin potenciálisan csökkentheti a kanagliflozin expozíciót. Az abszorpcióra kifejtett lehetséges kölcsönhatás minimalizálása érdekében a kanagliflozint egy epesavkötő szer bevétele előtt legalább 1 órával vagy azt követően 4 - 6 órával kell adagolni.

Az interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a kanagliflozin farmakokinetikáját nem változtatja meg a metformin, a hidroklorotiazid, az orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és levonorgesztrel), a ciklosporin és/vagy a probenecid.

A kanagliflozin hatása más gyógyszerekre

Digoxin

A naponta egyszer, 7 napon át adott 300 mg kanagliflozin és a digoxin egyszeri 0,5 mg-os adagját 6 napon át követő 0,25 mg-os adag együttes alkalmazása a digoxin AUC-érték 20%-os, a C_{max} -érték 36%-os emelkedését eredményezte, feltehetően a P-gp gátlása miatt. A kanagliflozin P-gp gátlását figyelték meg *in vitro*. Megfelelően monitorozni kell a digoxin vagy más szívglikozid (pl. digitoxin) kezelésben részesülő betegeket.

Dabigatrán

A kanagliflozin (gyenge P-gp gátló) hatását dabigatrán etexilát (P-gp szubsztrát) egyidejű alkalmazásakor nem vizsgálták. Mivel a dabigatrán koncentrációk emelkedhetnek kanagliflozin jelenlétében, dabigatrán és kanagliflozin egyidejű alkalmazásakor monitorozás (vérzés vagy anaemia jeleinek keresése) szükséges.

Szimvasztatin

A naponta egyszer, 6 napon át adott 300 mg kanagliflozin és az egyszeri 40 mg szimvasztatin (CYP3A4-szubsztrát) együttes alkalmazása a szimvasztatin AUC-érték 12%-os, a C_{max} -érték 9%-os, a szimvasztatin-sav AUC-érték 18%-os, a C_{max} -érték 26%-os emelkedését eredményezte. A szimvasztatin és szimvasztatin-sav expozíció emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Nem zárható ki a kanagliflozin BCRP gátló hatása a vékonybélben, ezért BCRP által transzportált gyógyszerek, mint néhány sztatin, pl.: rozuvasztatin és bizonyos daganat ellenes készítmények emelkedett expozíciója fordulhat elő.

Az interakciós vizsgálatokban a dinamikus egyensúlyi állapotban a kanagliflozin nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást a metformin, az orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és levonorgesztrel), a glibenklamid, a paracetamol, a hidroklorotiazid vagy a warfarin farmakokinetikájára.

A gyógyszer/laboratóriumi vizsgálatok eredményeire kifejtett zavaró hatás

1,5-anhidroglucitol (1,5 AG) mérése

A kanagliflozin által növelt vizelettel történő glükóz excretio megtévesztően csökkentheti az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) szinteket, így az 1,5-anhidroglucitol mérése megbízhatatlan eredményt ad a szénhidrátanyagcsere-egyensúly tekintetében. Ezért Vokanamet kezelésben részesülő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly megítélésére az 1,5-AG mérése nem használható. A további részletek tekintetében javasolható az 1,5-AG teszt gyártójával való kapcsolatfelvétel.

METFORMIN

Nem javasolt kombinációk

Alkohol

A Vokanamet metformin hatóanyaga miatt heveny alkoholemérgezésben (különösen éhezés, malnutríció vagy májkárosodás esetén) fokozott a laktát acidózis kockázata (lásd 4.4 pont). Az alkohol és az alkoholtartalmú gyógyszerek fogyasztását kerülni kell.

Jódozott kontrasztanyagok

A jódozott kontrasztanyagok radiológiai vizsgálatok során történő intravasculáris adása veseelégtelenséghez vezethet, ami a metformin akkumulálódását eredményezheti, és növelheti a laktát acidosis veszélyét. Ezért a Vokanamet adását a vizsgálat előtt vagy annak időpontjában abba kell hagyni, és az nem kezdhető újra korábban, csak 48 óra múlva, és csak azután, ha a vesefunkciót ismételtelen ellenőrizték, és az normális volt (lásd 4.4 pont).

Kationos gyógyszerek

A renális tubuláris szekrécióval eliminálódó kationos gyógyszerek (pl. cimetidin) kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal azáltal, hogy versengenek az általános tubuláris transzportrendszeréért. Egy hét, egészséges önkéntessel végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a naponta kétszer adott 400 mg cimetidin 50%-kal emelte a metformin AUC-értékét és 81%-kal a C_{max} -át. Ezért a szénhidrátanyagcsere-egyensúly szoros ellenőrzése, a dózis javasolt adagoláson belüli módosítása, valamint a diabetes kezelésének megváltoztatása mérlegelendő, ha olyan kationos gyógyszerek kerülnek egyidejű alkalmazásra, amelyek renális tubuláris szekrécióval eliminálódnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Kombinációk, melyek alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges

A glükokortikoidoknak (szisztémásan vagy lokálisan alkalmazva), a béta-2-agonistáknak és a diuretikumoknak intrinszc hyperglykaemiás aktivitásuk van. A beteget erről tájékoztatni kell, és a vércukorszint gyakoribb ellenőrzése szükséges, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdetén. Ha szükséges, a másik gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt és annak abbahagyásakor a vércukorszint-csökkentő gyógyszer adagját módosítani kell.

A diuretikumok (különösen a kacs-diuretikumok) a vesefunkciót csökkentő potenciáljuk következtében növelhetik a metforminnal összefüggő laktát acidosis kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az önmagában adott kanagliflozin vagy a Vokanamet terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A kanagliflozinnal végzett állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A metformin terhes nőknél történő alkalmazása során a korlátozott mennyiségű adat nem mutatja a veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát. A metforminnal végzett állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális vagy magzati fejlődést, szülést vagy szülés utáni fejlődést károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A Vokanamet alkalmazása nem javallt terhesség alatt. Terhesség kimutatásakor a Vokanamet-kezelést abba kell hagyni.

Szoptatás

Nem végeztek állatkísérleteket laktáló állatokon a Vokanamet hatóanyagait egyidejűleg alkalmazva. Nem ismert, hogy a kanagliflozin és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletekből rendelkezésre álló farmakodinámiai/toxikológiai adatok a kanagliflozin/metabolitok anyatejbe történő kiválasztódását, valamint a kanagliflozinnak kitett szoptatott utódokra és fiatal patkányokra gyakorolt, farmakológiaiailag-mediált hatások kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont). A metformin kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Az újszülöttre/anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Vokanamet alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A Vokanamet humán termékenységre kifejtett hatását nem vizsgálták. Állatkísérletekben nem figyeltek meg kanagliflozin vagy metformin által a fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vokanamet nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindamellet amikor a Vokanamet-et inzulinnal vagy az inzulin elválasztást fokozó gyógyszerrel történő kezeléshez adják hozzá, a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, valamint a volumen-deplációval összefüggő hatások, mint a posturalis szédülés fokozott kockázatára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

KANAGLIFLOZIN

A biztonságossági profil összefoglalása

A kanagliflozin biztonságosságát 10 285, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg esetében értékelték, beleértve a metforminnal kombinált kanagliflozinnal kezelt 5151 beteget is. Továbbá egy 18 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos, fázis II, naponta kétszeri adagolást (500 mg metforminhoz adott 50 mg vagy 150 mg kanagliflozin) alkalmazó vizsgálatot végeztek 279 beteg bevonásával, akik közül 186 beteget kezeltek metforminhoz adott kanagliflozinnal.

A biztonságosság és tolerálhatóság elsődleges értékelését négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (monoterápia és metforminhoz, metforminhoz és egy szulfonilureához valamint metforminhoz és pioglitazonhoz adott kiegészítő kezelés) összesített adatán (n = 2313) végezték. A kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások voltak: hypoglykaemia inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinált kezelés esetén, vulvovaginalis candidiasis, húgyúti fertőzés és polyuria vagy pollakisuria (azaz: gyakori vizelet). A mellékhatások, amelyek ezekben a vizsgálatokban a kanagliflozin-kezelést kapó összes beteg $\geq 0,5\%$ -ánál vezettek a kezelés abbahagyásához: vulvovaginalis candidiasis (nőbetegek 0,7%-a) és balanitis vagy balanoposthitis (férfi betegek 0,5%-a) voltak. A jelentett mellékhatások értékelésére, a mellékhatások beazonosítása érdekében további biztonságossági értékeléseket a kanagliflozin teljes vizsgálati programjából (placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatok) származó adatok (beleértve a hosszútávú adatokat) felhasználásával végeztek (lásd 1. táblázat) (lásd 4.2, 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (n = 2313) összesített elemzésekor az alábbi, 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat azonosították. A kanagliflozin forgalomba hozatalát követő, világszerte történő alkalmazása során jelentett mellékhatásokat szintén a táblázat tartalmazza. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri (system organ class; SOC) kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A placebo-kontrollos vizsgálatokban^a és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások (MeDRA) táblázatos felsorolása

Szervrendszer Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	hypoglykaemia inzulinnal vagy szulfonilureával együtt alkalmazva
nem gyakori	dehidráció*
ritka	diabetikus ketoacidosis**

Idegrendszeri betegségek és tünetek	
nem gyakori	posturalis szédülés*, ájulás*
Érbetegségek és tünetek	
nem gyakori	hypotensio*, orthostaticus hypotensio*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	székrekedés, szomjúság ^b , hányinger
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nem gyakori	bőrkiütés ^c , urticaria
nem ismert	angiooedema ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
nem gyakori	Csonttörés ^e
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
gyakori	polyuria vagy pollakisuria ^f , húgyúti fertőzés (pyelonephritist és ursepsist jelentettek a forgalomba hozatal követően)
nem gyakori	veseelégtelenség (elsősorban volumen-deplécióval összefüggésben)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	vulvovaginalis candidiasis ^{**·g}
gyakori	balanitis vagy balanoposthitis ^{**·h}
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
gyakori	dyslipidaemia ⁱ , emelkedett haematocrit-érték ^{**·j}
nem gyakori	emelkedett szérum kreatinin ^{**·k} , emelkedett szérum húgysav ^{**·l} , emelkedett szérum kálium ^{**·m} , emelkedett szérum foszfát ⁿ

* volumen-deplécióval összefüggő; lásd 4.4 pont

** lásd 4.4 pont

^a A biztonságossági adatok az egyedi pivotális vizsgálatokból (beleértve a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek; idősebb betegek [≥ 55 -től ≤ 80 éves korig]; emelkedett kardiovaszkuláris kockázatú betegek bevonásával végzett vizsgálatok) a mellékhatások általánosságban azonosak voltak a táblázatban foglalt mellékhatásokkal.

^b Szomjúság tartalmazza: szomjúság, szájszárazság és polydipsia meghatározásait.

^c A bőrkiütés tartalmazza: erythematosus bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés, papularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és vesicularis bőrkiütés meghatározásokat.

^d A kanagliflozinnal a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalaton alapul.

^e Csonttörést 0,7%-ban és 0,6%-ban jelentettek kanagliflozin 100 mg és 300 mg esetén, összehasonlítva placebo esetén jelentett 0,3%-kal. További információért lásd az alábbiakban a csonttöréssel foglalkozó bekezdést.

^f Polyuria vagy pollakisuria tartalmazza: polyuria, pollakisuria, sürgető vizeleti inger, nocturia és megnövekedett vizeletmennyiség meghatározásokat.

^g A vulvovaginális candidiasis tartalmazza: vulvovaginális candidiasis, vulvovaginális gombás fertőzés, vulvovaginitis, vaginális fertőzés, vulvitis és gombás genitális fertőzés meghatározásokat.

^h Balanitis vagy balanoposthitis tartalmazza: balanitis, balanoposthitis, balanitis candida és gombás genitális fertőzések meghatározásokat.

ⁱ A kiindulási értékhez képest mért %-os átlagos emelkedések kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg versus placebo esetén a következők voltak: összkoleszterin 3,4% és 5,2% versus 0,9%; HDL-koleszterin 9,4% és 10,3% versus 4,0%; LDL-koleszterin 5,7% és 9,3% versus 1,3%; nem-HDL-koleszterin 2,2% és 4,4% versus 0,7%; trigliceridek 2,4% és 0,0% versus 7,6%.

^j A haematocrit átlagos változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,4% és 2,5% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,0% a placebo esetén.

^k A kreatinin átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,8% és 4,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

^l A vér urea nitrogén átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 17,1% és 18,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 2,7% a placebo esetén.

^m A szérum kálium átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 0,5% és 1,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,6% a placebo esetén.

ⁿ A szérum foszfát átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 3,6% és 5,1% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

Válogatott mellékhatások leírása

A volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások

A négy, 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat összesített elemzésekor a volumen-deplécióval összefüggő összes mellékhatás (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio, dehidráció és syncope) gyakorisága 100 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,2%, 300 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,3% és a placebo-kezelés mellett 1,1% volt. A két, aktív-kontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezeléssel összefüggő gyakoriság a komparátorokéhoz hasonló volt.

A kizárólagosan kardiovaszkuláris irányú vizsgálatban, amelyben a betegek általában idősebbek voltak és a diabattesszel összefüggő szövödmények aránya magasabb volt, a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások aránya a 100 mg kanagliflozin mellett 2,8%, a 300 mg kanagliflozin mellett 4,6% és a placebo esetén 1,9% volt.

Ezekkel a mellékhatásokkal összefüggő kockázati tényezők értékelésére nyolc, kontrollos, fázis III, a kanagliflozin mindkét adagjával folytatott vizsgálat nagyobb összesített elemzését (N = 9439) végeztek. Ebben az összesített elemzésben ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága általában magasabb volt kacs-diuretikumokkal kezelt betegek, a vizsgálat megkezdésekor eGFR 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² értékű betegek illetve ≥ 75 éves betegek esetén. A kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknel a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 3,2%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,8% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 4,7%-kal. A vizsgálat megkezdésekor eGFR 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² vagy CrCl 30 ml/perc < 60 ml/perc értékű betegek esetén a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 4,8%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,1% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal. A 75 éves vagy idősebb betegeknel a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 4,9%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,7% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kizárólagosan kardiovaszkuláris irányú vizsgálatban és a nagyobb összesített elemzésben nem emelkedett a kanagliflozin-kezelés mellett a volumen-depléció miatt abbahagyott kezelések és a volumen-deplécióval összefüggő súlyos mellékhatások száma.

Hypoglykaemia inzulinhoz vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerhez kiegészítésként adott kezelés esetén

A hypoglykaemia gyakorisága alacsony (megközelítőleg 4%) volt a kezelési csoportokban, beleértve a placebót is, amikor monoterápiaként vagy kiegészítő kezelésként metforminhoz adták. Amikor a kanagliflozint inzulinhoz adták, hypoglykaemiát 49,3%, 48,2% és 36,8%-ban figyeltek meg a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknel, és súlyos fokú hypoglykaemia 1,8%, 2,7% és 2,5%-ban fordult elő a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknel. Amikor a kanagliflozint egy szulfonilureával végzett kezeléshez adták, hypoglykaemiát 4,1%, 12,5% és 5,8%-ban figyeltek meg a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknel (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Gombás genitális fertőzések

Vulvovaginális candidiasist (beleértve a vulvovaginitist és a vulvovaginális gombás fertőzést) jelentettek 100 mg kanagliflozinnal és 300 mg kanagliflozinnal kezelt nőbetegek 10,4%, illetve 11,4%-ánál a placebóval kezelt nőbetegek 3,2%-ához képest. A jelentett vulvovaginális candidiasis többsége a kanagliflozin-kezelés első négy hónapjában fordult elő. A kanagliflozint szedő nőbetegek 2,3%-a tapasztalt egynél több fertőzést. Összességében vulvovaginális candidiasis miatt az összes nőbeteg 0,7%-a hagyta abba a kanagliflozin-kezelést (lásd 4.4 pont).

Candidás balanitist vagy balanoposthitist jelentettek napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal és napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal kezelt férfi betegek 4,2%, illetve 3,7%-ánál a placebóval kezelt férfi betegek 0,6%-ához képest. A kanagliflozint szedő férfi betegek 0,9%-ának volt egynél több fertőzése. Összességében candidás balanitis vagy balanoposthitis miatt a férfi betegek 0,5%-a hagyta abba a

kanagliflozin-kezelést. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek, és egyes esetekben circumcisiót végeztek (lásd 4.4 pont).

Húgyúti fertőzések

Húgyúti fertőzéseket gyakrabban jelentettek napi egyszeri kanagliflozin 100 mg és 300 mg esetén (5,9% versus 4,3%), a placebo mellett jelentett 4,0%-hoz képest. A fertőzések többsége enyhe vagy közepes fokú volt, súlyos mellékhatások megjelenésének növekedése nélkül. A kanagliflozin-kezelés folytatása mellett a betegek reagáltak a standard kezelésekre.

Csonttörés

Egy kardiovaszkuláris irányú vizsgálatba bevont 4327, ismert vagy magas kardiovaszkuláris kockázatú beteg esetén a csonttörés gyakorisága 1,6/; 1,6/ és 1,1/100 betegév volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo expozíciókor, a csonttörés kapcsán megfigyelhető aránytalanság elsősorban a kezelés első 26 hetében alakult ki. Más, kanagliflozinnal végzett, 2-es típusú diabetes irányú vizsgálatokban, melyekbe megközelítőleg 5800 fős, diabetesben szenvedő átlagpopulációt vontak be, nem volt megfigyelhető különbség a csonttörés kockázatában a kontrollhoz képest. A kanagliflozin 104 hetes kezelést követően nem befolyásolta károsan a csont ásványianyag-sűrűségét.

Speciális populációk

Idősek (≥ 65 éves)

Nyolc, placebo-kontrollos és aktív-kontrollos vizsgálat összevont elemzéskor az időskorú betegek biztonságossági profilja általánosságban azonos volt a fiatalabb betegekével. A ≥ 75 éves betegeknek magasabb volt a volumen-deplációval összefüggő mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) gyakorisága, 4,9%, 8,7% és 2,6% volt a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozin-kezelést kapó betegeknek, illetve a kontroll-csoportban. Az eGFR csökkenését (-3,6% és -5,2%) jelentették a 100 mg kanagliflozin és a 300 mg kanagliflozin esetében, a kontroll-csoportban (-3,0%) képest (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Metformin

A 2. táblázat szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként mutatja be a metforminnal monoterápiaként kezelt betegeknek jelentkező olyan mellékhatásokat, amelyek nem voltak megfigyelhetőek kanagliflozint kapó betegnél. A gyakorisági kategóriák a metformin alkalmazási előírásában található információkon alapulnak.

2. táblázat: A metformin klinikai vizsgálatában és forgalomba hozatalát követően jelentett mellékhatások előfordulási gyakorisága

Szervrendszeri kategóriák Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	
nagyon ritka	laktát acidózis, B ₁₂ -vitamin hiány ^a
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	ízézés zavara
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	gastrointestinalis tünetek ^b
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nagyon ritka	erythema, pruritis, urticaria
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
nagyon ritka	májfunkciós eltérések, hepatitis

^a A hosszantartó metformin-kezelés a B₁₂-vitamin felszívódásának csökkenésével járt, ami nagyon ritkán klinikailag jelentős B₁₂-vitamin-hiányt (pl. megaloblastos anaemiát) eredményezhet.

^b A gastrointestinalis tünetek mint például a hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság leggyakrabban a kezelés kezdetén jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Kanagliflozin

Egészséges alanyoknál az egyszeri, 1600 mg-ig terjedő kanagliflozin adagok, illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél 12 héten át naponta kétszer alkalmazott 300 mg kanagliflozin adag általában jól tolerálható volt.

Metformin

Nem figyeltek meg hypoglykaemiát a metformin hidroklorid 85 g-ig terjedő adagjaival, azonban laktát acidózis előfordult ilyen körülmények között. A metformin jelentős túladagolása vagy az egyidejű kockázatok laktát acidózishoz vezethetnek. A laktát acidózis egy sürgősségi állapot, amit kórházban kell kezelni. A metformin és a laktát eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis.

Terápia

Vokanamet túladagolás esetén a beteg klinikai státuszától függően ésszerű az általános szupportív intézkedések alkalmazása, pl. a fel nem szívódott anyag eltávolítása az emésztőrendszerből, klinikai monitorozás és szükség esetén vizsgálatok végzése. A metformin és a laktát eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis. A kanagliflozin elhanyagolható mértékben volt eltávolítható 4 órás hemodialízissel. Nem várható, hogy a kanagliflozin peritoneális dialízissel dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi, ATC kód: A10BD16.

Hatásmechanizmus

A Vokanamet két antihyperglykaemiás gyógyszert egyesít, melyek eltérő és egymást kiegészítő hatásmechanizmusa javítja a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt: kanagliflozint, ami egy SGLT2 transzporter gátló és a metformin-hidrokloridot, ami a biguanidok csoportjának egyik tagja.

KANAGLIFLOZIN

A proximális renális tubulusokban expresszált SGLT2 transzporter felelős a tubulusokban filtrálódott glükóz reabszorpciójának legnagyobb részéért. A diabetes mellitusban szenvedő betegeknél kimutatták a megemelkedett renális glükóz-reabszorpciót, ami hozzájárulhat a tartósan emelkedett vércukorszintekhez. A kanagliflozin az SGLT2 orálisan aktív inhibitora. Az SGLT2 gátlásával a kanagliflozin csökkenti a filtrálódott glükóz reabszorpcióját, valamint a glükóz renális küszöbértékét (renal threshold for glucose; RT_G), és ezáltal növeli a glükóz vizelettel történő kiválasztódását (UGE), ezzel az inzulintól független mechanizmussal csökkentve az emelkedett vércukorszinteket a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Az SGLT2 gátlással megnövekedett UGE egyúttal ozmotikus diurézishez, a diuretikus hatás pedig a szisztolés vérnyomás csökkenéséhez vezet. Az UGE-növekedés kalóriavesztést és ezáltal testsúlycsökkenést eredményez, amint azt kimutatták 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél végzett vizsgálatokban.

A kanagliflozin UGE növelő hatása, amely közvetlenül csökkenti a vércukorszintet, független az inzulintól. A kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban vegyes étkezés által kiváltott, a béta-sejt

funkciót értékelő homeosztázis modellben (HOMA béta-sejt) bekövetkező javulást, és javuló béta-sejt inzulin szekréciós választ figyeltek meg.

A fázis III vizsgálatokban napi egyszeri 300 mg kanagliflozin étkezés előtti adagolása a posztprandiális glükózsztint-ingadozás nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, a napi egyszeri 100 mg-os adag esetében megfigyelhető képest. A kanagliflozin 300 mg-os adagjának ezen hatása részben az intestinalis SGLT1 (a belekben található fontos glükóz transzporter) helyi gátlása miatt következhet be, a gyógyszer felszívódását megelőzően, a belekben fellépő átmeneti, magas kanagliflozin koncentrációkkal összefüggésben (a kanagliflozin alacsony potenciálú SGLT1 transzporter inhibitor). A vizsgálatok a kanagliflozin esetében nem mutattak glükóz malabszorpciót.

METFORMIN

A metformin egy vércukorszint-csökkentő hatású biguanid mely csökkenti mind a bazális mind pedig a posztprandiális plazma glükózsztintet. A metformin nem serkenti az inzulinszekréciót ezáltal nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin három mechanizmuson keresztül fejtheti ki hatását:

- a glükoneogenesis és a glikogenolízis gátlásán keresztül a máj glükóztermelésének csökkentésével,
- az izmokban az inzulin-szenzitivitás növelésével javítva a perifériás glükózfelvételt és hasznosítást,
- és a belekben zajló glükózfelszívódás késleltetésével.

A glikogén-szintetázra hatva a metformin serkenti az intracelluláris glikogén-szintézist. A metformin fokozza a GLUT-1 és GLUT-4 membrán glükóz-transzporterek transzport-kapacitását.

Embereknél a vércukorszintre kifejtett hatásától függetlenül a metforminnak kedvező hatásai vannak a lipidanyagcserére. Ezt terápiás dózissal végzett kontrollos közép- vagy hosszú távú klinikai vizsgálatok során mutatták ki: a metformin csökkenti az összkoleszterin-, az LDL-C- és a trigliceridszinteket.

A kanagliflozin farmakodinámiás hatásai

A kanagliflozin egyszeri vagy többszöri orális adagját követően a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél az RT_G dózisfüggő csökkenését és az UGE növekedését figyelték meg. Az RT_G kb. 13 mmol/l kezdő értékétől kiindulva, a 300 mg-os napi adag mellett a 24-órás átlagos RT_G maximális szupressziója kb. 4 mmol/l – 5 mmol/l-t eredményezett 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a fázis I vizsgálatokban, ami a kezelés által indukált hypoglykaemia alacsony kockázatára utal. A fázis I vizsgálatok során, a napi egyszeri 100 mg vagy 300 mg kanagliflozinnal kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő vizsgálati alanyoknál az RT_G csökkenések megnövekedett UGE-t eredményeztek 77 g/nap – 119 g/nap tartományban; a megfigyelt UGE 308 kcal/nap – 476 kcal/nap kalóriavesztésnek felel meg. A 26 hetes adagolási időszak alatt az RT_G csökkenései és az UGE növekedései fennmaradtak a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A napi vizeletvolumen mérsékelt növekedése (általában < 400 ml – 500 ml) volt megfigyelhető, ami a több napi adagolás során mérséklődött. A kanagliflozin átmenetileg fokozta a vizelettel történő húgysav-kiválasztást (az első napon a kiinduláshoz képest 19%-kal emelkedett, majd a 2. napon 6%-ra és a 13. napon 1%-ra mérséklődött). Ehhez a szérum húgysav-koncentrációnak kb. 20%-os tartós csökkenése társult.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A kanagliflozin és a metformin egyidejű alkalmazását metformint önmagában vagy más vércukorszint-csökkentő gyógyszerrel kombináltan kapó, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vizsgálták, akiknek nem volt megfelelő a szénhidrátanyagcsere kontrollja.

Vokanamet-tel nem végeztek klinikai hatásossági vizsgálatokat; mindamellert egészséges alanyoknál kimutatták a Vokanamet és az egyidejűleg, külön tablettákban alkalmazott kanagliflozin és metformin közötti bioekvivalenciát.

KANAGLIFLOZIN

Kilenc, a kanagliflozin szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra gyakorolt hatását értékelő kettős-vak, kontrollós klinikai hatásossági és biztonságossági vizsgálatban összesen 10 285, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg vett részt, beleértve 5151 metforminnal kombinált kanagliflozinnal kezelt beteget. A kanagliflozint kapó betegek rassz szerinti megoszlása a következő volt: 72% fehér, 16% ázsiai, 4% fekete bőrű és 8% egyéb csoportba tartozó. A betegek 16%-a volt hispán. A betegek megközelítőleg 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 59,6 év volt (21 évestől 96 éves tartományban), 3082 beteg életkora volt ≥ 65 év, és 510 betegé volt ≥ 75 év. A testtömegindex (Body Mass Index; BMI) a betegek 58%-ánál volt ≥ 30 kg/m².

Placebo-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint vizsgálták kettős terápiában metforminnal, kettős terápiában egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és pioglitazonnal, kiegészítő terápiaként inzulin mellett és monoterápiában (3. táblázat). Általában véve a kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) eredményeket mutatott a placebohoz viszonyítva a szénhidrátanyagcsere kontroll terén, beleértve a glikált hemoglobint (HbA_{1c}), a HbA_{1c} < 7% értéket elérő betegek százalékát, az éhomi vércukorszint (fasting plasma glucose; FPG) vizsgálat megkezdésekor mért értékéhez képest mért változását és az étkezés után 2 órával mért vércukorszintet (postprandial glucose, PPG). Emellett, a placeboval összevetve a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenését figyelték meg.

3. táblázat: Hatásossági eredmények a placebo-kontrollos vizsgálatok alapján^a

Kettős kezelés metforminnal (26 hét)			
	kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,94	7,95	7,96
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,79	-0,94	-0,17
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban	88,7	85,4	86,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-3,7	-4,2	-1,2
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával (26 hét)			
	kanagliflozin + metformin és szulfonilurea		placebo + metformin és szulfonilurea (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,13	8,13	8,12
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,85	-1,06	-0,13
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0

Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	93,5	93,5	90,8
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,1	-2,6	-0,7
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Inzulinhoz hozzáadott kezelés^d (18 hét)			
	kanagliflozin + inzulin		placebo + inzulin (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,33	8,27	8,20
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,63	-0,72	0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	96,9	96,7	97,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,8	-2,3	0,1
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (97,5%-os CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glikémiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

^b p<0,001 placeboval összehasonlítva.

^c Nem értelmezhető.

^d Kanagliflozin mint inzulinhoz hozzáadott kiegészítő terápia (egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül).

A fentiekben bemutatott vizsgálatok mellett egy 18 hetes, egy szulfonilureával végzett kettős terápiás alvizsgálatban és egy 26 hetes, metforminnal és pioglitazonnal végzett hármas terápiás vizsgálatban megfigyelt glikémiás hatásossági eredmények általában hasonlóak voltak az egyéb vizsgálatokban megfigyelttel.

Egy dedikált vizsgálat kimutatta, hogy a metforminnal egyidejűleg, kettős terápiában naponta kétszer adott 50 mg és 150 mg kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns eredményeket hozott a szénhidrátanyagcsere egyensúly terén a placebohoz képest, beleértve a HbA_{1c}-t, a HbA_{1c} < 7% értéket elérő betegek százalékát, a vizsgálat megkezdésekor mért FPG érték változását és a testsúlycsökkenést amint azt a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: Hatásossági eredmények a napi kétszeri adagolású kanagliflozin placebo-kontrollos vizsgálatainak alapján^a

	kanagliflozin		placebo (N=93)
	50 mg naponta kétszer (N=93)	150 mg naponta kétszer (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,63	7,53	7,66
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,45	-0,61	-0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,44 ^b (-0, 637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Testsúly			

A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban	90,59	90,44	90,37
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,8	-3,2	-0,6
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) az utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

^b p<0,001 placeboval összehasonlítva.

^c Nem értelmezhető.

^d p=0,013 placeboval összehasonlítva

Aktív-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint metforminnal való kettős kezelésként glimepiriddel és metforminnal és egy szulfonilureával hármas kezelésként szitagliptinnel hasonlították össze (5. táblázat). A napi egyszeri kanagliflozin 100 mg kettős kezelésként metforminnal a HbA_{1c} hasonló csökkenését eredményezte a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest, illetve a 300 mg-os adag a HbA_{1c} nagyobb (p<0,05) csökkenését eredményezte a glimepiridhez képest, így igazolva a non-inferioritást. A kanagliflozin napi egyszeri 100 mg-os és a kanagliflozin napi egyszeri 300 mg-os adagjaival kezelt betegek kisebb arányban (5,6%, illetve 4,9%) tapasztaltak legalább egy hypoglykaemiás epizódot/eseményt a kezelés 52 hete alatt a glimepiriddel kezelt csoporttal (34,2%) összehasonlítva. Egy, a kanagliflozin napi egyszeri 300 mg-os adagját metforminnal és egy szulfonilureával hármas terápiában adott szitagliptin 100 mg-os adagjával összehasonlító vizsgálatban a kanagliflozin nem alacsonyabb (p<0,05) és nagyobb mértékű (p<0,05) HbA_{1c}-csökkenést eredményezett, mint a szitagliptin. A kanagliflozin napi egyszeri 300 mg és a szitagliptin 100 mg adagja mellett a hypoglykaemiás epizódok/események incidenciája 40,7%, illetve 43,2% volt. Mind a glimepiriddel, mind a szitagliptinnel összevetve szignifikáns javulás volt továbbá megfigyelhető a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenésében.

5. táblázat: Hatásossági eredmények aktív kontrollos vizsgálatok alapján^a

Kettős kezelés metforminnal glimepiridhez képest (52 hét)			
	kanagliflozin + metformin		glimepirid (titrált) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,78	7,79	7,83
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,82	-0,93	-0,81
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	53,6	60,1	55,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	86,8	86,6	86,6
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-4,2	-4,7	1,0
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával szitagliptinhez képest (52 hét)			
	kanagliflozin 300 mg + metformin és szulfonilurea (N=377)		szitagliptin 100 mg + metformin és szulfonilurea (N=378)
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,12		8,13
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,03		-0,66
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	47,6		35,3

Testsúly		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	87,6	89,6
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,5	0,3
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A

^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glikémiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

^b $p < 0,05$.

^c Nem értelmezhető.

^d $p < 0,001$.

Különleges betegcsoportok

Két, különleges betegcsoportokkal (idős betegek és kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegek vagy olyan betegek akiknél magas a kardiovaszkuláris betegség kockázata) végzett vizsgálatban a kanagliflozint a betegek aktuális, stabil antidiabetikus-kezeléseihez adták (diéta, monoterápia vagy kombinált terápia).

Idős betegek

Összesen 714 olyan $\geq 55 - \leq 80$ éves beteg (227, $65 - < 75$ éves beteg és 46, $75 - < 80$ éves beteg) vett részt egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 26 hetes vizsgálatban, akiknek az aktuális antidiabetikus kezelése (vércukorszint-csökkentő gyógyszerek és/vagy diéta és testmozgás) nem biztosított kielégítő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt. A HbA_{1c} a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$), -0,57%-os és -0,70%-os változása volt megfigyelhető napi egyszeri 100 mg-os és napi egyszeri 300 mg-os adag mellett a placebohoz képest (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Éhomi plazma glükózsztint

Négy, placebo-kontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezelést monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a placeboval összehasonlítva a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest csökkentette az FPG-t; a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,2 mmol/l-től -1,9 mmol/l-ig, illetve a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -1,9 mmol/l-től -2,4 mmol/l-ig terjedően. Ezek a csökkenések a kezelés időtartama alatt fennmaradtak, és a kezelés első napját követően közel maximálisak voltak.

Posztprandiális glükózsztint

Vegyes étkezés mellett a kanagliflozin-kezelést monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a placebohoz viszonyítva az étkezés előtti vércukorszint-csökkenés és a csökkent posztprandiális glükózsztint ingadozások következtében a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest csökkentette a posztprandiális vércukorszintet, a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,5 mmol/l-től -2,7 mmol/l-ig, illetve a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -2,1 mmol/l-től -3,5 mmol/l-ig.

Testsúly

A kanagliflozin 100 mg és 300 mg-os napi egyszeri adagja kettős vagy hármas kiegészítő terápiában metforminnal a testsúly statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte a 26. hétre a placebohoz képest. Két, 52 hetes aktív-kontrollos vizsgálatban, amelyekben a kanagliflozint a glimepiriddel és a szitagliptinnel hasonlították össze, a kanagliflozin metformin mellett kiegészítésként alkalmazva a testsúly tartós és statisztikailag szignifikáns átlagos csökkenését eredményezte, ami a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagja esetén -4,2%, illetve -4,7% volt a glimepirid és a metformin kombinációjával összevetve (1,0%), és a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált napi egyszeri kanagliflozin 300 mg esetén -2,5% volt a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált szitagliptinnel összevetve (0,3%).

A metforminnal végzett aktív-kontrollos, kettős terápiás vizsgálatban résztvevő betegek egy alcsoportja (N = 208), akiknél kettős röntgenfoton abszorpciometria (DXA) és hasi komputer tomográfiai (CT) vizsgálatokat végeztek a testösszetétel megállapítására, azt mutatta, hogy a

kanagliflozinnal elért testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be, hasonló mennyiségű visceralis és abdominális subcutan zsírvészítés mellett. Kétszázötvenegy (211) beteg vett részt az idős betegek részvételével végzett klinikai vizsgálatból a DXA elemzéssel végzett testösszetétel alvizsgálatban. Ez azt mutatta, hogy a placebohoz képest a kanagliflozinnal összefüggő testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be. A csontsűrűség nem változott jelentősen a trabecularis és a corticalis régiókban.

Kardiovaszkuláris biztonságosság

A fázis II és fázis III klinikai vizsgálatokban 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 9632 betegnél előre meghatározott interim meta-analízist végeztek az értékelt főbb kardiovaszkuláris események tekintetében, beleértve azt a folyamatban lévő kardiovaszkuláris vizsgálatban részt vevő 4327 beteget is (44,9%), akiknél fennáll a kardiovaszkuláris betegség vagy annak magas kockázata. A kanagliflozin (mindkét adag összevonva) esetén az összetett elsődleges végpont (kardiovaszkuláris halálozás, nem fatális stroke, nem fatális myocardialis infarctus és kórházi ellátást igénylő instabil angina eseményekig eltelő idő) relatív hazárdja a kombinált aktív és placebo komparátorokkal szemben 0,91 (95%-os CI: 0,68; 1,22) volt; ezért a kanagliflozin esetén a komparátorokhoz képest nem volt bizonyíték a kardiovaszkuláris kockázat növekedésére. A relatív hazárdok a 100 mg-os és a 300 mg-os napi egyszeri kanagliflozin adagok esetén hasonlóak voltak.

Vérnyomás

A négy, 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat (N=2313) elemzésében a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagjaival végzett kezelés a szisztolés vérnyomás -3,9 Hgmm-es és -5,3 Hgmm-es átlagos csökkenését eredményezte a placeboval összehasonlítva (-0,1 Hgmm), valamint a diasztolés vérnyomásra gyakorolt kisebb hatást a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagjai esetén -2,1 Hgmm és -2,5 Hgmm átlagos változás mellett, a placeboval összehasonlítva (-0,3 Hgmm). A szívritmusban nem következett be figyelemre méltó változás.

Betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HbA_{1c} > 10% és ≤ 12% közötti

A vizsgálat megkezdésekor HbA_{1c} > 10% - ≤ 12% értékű, monoterápiában kanagliflozinnal kezelt betegek alvizsgálatában a kanagliflozin 100 mg-os és 300 mg-os napi egyszeri adagjai a HbA_{1c} (placebóra nem korrigált) -2,13%-os illetve -2,56%-os csökkenését eredményezték a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest.

METFORMIN

A prospektív, randomizált (UKPDS) vizsgálat állapította meg az intenzív vércukorszint-kontroll hosszú távú előnyét 2-es típusú diabetes mellitusban. Az önmagában alkalmazott diéta sikertelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek elemzése az alábbiakat mutatta ki:

- a diabetes mellitusszal kapcsolatos bármely komplikáció abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése a metformin csoportban (29,8 esemény/1000 betegév) *versus* az önmagában alkalmazott diéta (43,3 esemény/1000 betegév), $p=0,0023$ és *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápia csoportok. (40,1 esemény/1000 betegév), $p=0,0034$
- a diabetes mellitusszal kapcsolatos bármely mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 7,5 esemény/1000 betegév, diéta önmagában 12,7 esemény/1000 betegév, $p=0,017$
- a teljes mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 13,5 esemény/1000 betegév *versus* diéta önmagában 20,6 esemény/1000 betegév, ($p=0,011$) és *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápia csoportok: 18,9 esemény/1000 betegév ($p=0,021$)
- a myocardialis infarctus abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 11 esemény/1000 betegév, diéta önmagában 18 esemény/1000 betegév, ($p=0,01$).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Vokanamet vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

VOKANAMET

Egészséges alanyokkal végzett bioekvivalencia vizsgálatok alapján a Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, és 150 mg/1000 mg kombinált tablettái bioekvivalensek a kanagliflozin és a metformin megfelelő dózisainak önálló tablettákban történő egyidejű adásával.

A Vokanamet 150 mg/1000 mg étellel együtt való alkalmazása nem eredményezett változást a kanagliflozin összexpozíciójában. Nem volt változás a metformin AUC értékében; mindemellett a metformin átlagos csúcs plazmakoncentrációja 16%-kal csökkent, amikor étellel együtt alkalmazták. A csúcs plazmakoncentráció elérésének késleltetését figyelték meg mindkét komponens esetében (2 óra a kanagliflozin és 1 óra a metformin esetében), nem éhombra adva. Ezek a változások valószínűleg klinikailag nem relevánsak. Ahogy a metformint a gasztrointesztinális mellékhatások incidenciájának csökkentése érdekében étellel együtt javasolt alkalmazni, úgy a metforminnal összefüggő gasztrointesztinális intolerálhatóság csökkentése érdekében javasolt a Vokanamet étellel együtt történő bevétele.

KANAGLIFLOZIN

A kanagliflozin farmakokinetikája alapvetően hasonló az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetén. Egészséges alanyoknak adott egyszeri 100 mg és 300 mg orális adag után a kanagliflozin gyorsan felszívódott, a csúcs plazmakoncentrációt (medián T_{max}) az adag beadása után 1 - 2 órával érte el. A kanagliflozin plazma C_{max} és az AUC 50 mg és 300 mg között a dózissal arányos módon emelkedett. A látszólagos terminális felezési idő ($t_{1/2}$) (a középérték \pm normál szórással megadva) $10,6 \pm 2,13$ óra, illetve $13,1 \pm 3,28$ óra volt 100 mg és 300 mg adag esetén. A 100 mg és 300 mg kanagliflozin napi egyszeri adagolásakor dinamikus egyensúlyi állapot 4 - 5 nap után állt be. A kanagliflozin nem mutat időfüggő farmakokinetikai tulajdonságokat, és a többszöri 100 mg és 300 mg adag alkalmazását követően legfeljebb 36%-ban halmozódik fel a plazmában.

Felszívódás

A kanagliflozin átlagos abszolút orális biohasznosulása kb. 65%. A kanagliflozin magas zsírtartalmú étellel történő együttes adása nem volt hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára, ezért a kanagliflozin bevehető étellel együtt vagy anélkül (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Egészséges alanyoknál a kanagliflozin átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban (V_d) egyszeri intravénás infúziót követően 119 liter volt, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A kanagliflozin erőteljesen kötődik a plazmafehérjékhez (99%), legfőképpen az albuminhoz. A fehérjekötődés független a kanagliflozin plazmakoncentrációjától. A plazmafehérjéhez való kötődés nem módosul jelentősen vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Biotranszformáció

A kanagliflozin legfőbb metabolikus eliminációs útvonala az *O*-glükuronidáció, a kanagliflozint elsősorban az UGT1A9 és az UGT2B4 glükuronidálja két inaktív *O*-glükuronid metabolitá. A kanagliflozin CYP3A4-mediált (oxidatív) metabolizmusa embereknél minimális (kb.7%).

In vitro vizsgálatokban a kanagliflozin a terápiásnál magasabb koncentrációknál nem gátolta a citokróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9-et, és nem indukálta a CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4-et. *In vivo* a CYP3A4-re gyakorolt, klinikailag releváns hatás nem volt megfigyelhető (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Egészséges alanyoknál egyszeri orális [¹⁴C]-kanagliflozin adag alkalmazását követően az alkalmazott radioaktív dózis 41,5%-át, 7,0%-át és 3,2%-át nyerték vissza a székletből kanagliflozinként, hidroxilált metabolitként, illetve *O*-glükuronid metabolitként. A kanagliflozin enterohepatikus körforgása elhanyagolható volt.

Az alkalmazott radioaktív dózisonak kb. 33%-a választódott ki a vizeletben, elsősorban *O*-glükuronid metabolitok formájában (30,5%). A dózis kevesebb mint 1%-a választódott ki változatlanul kanagliflozinként a vizeletben. A kanagliflozin 100 mg és 300 mg adag renális clearance-e az 1,30 ml/perc - 1,55 ml/perc tartományba esett.

A kanagliflozin alacsony clearance-ű hatóanyag, melynek az átlagos szisztémás clearance-e kb. 192 ml/perc egészséges alanyoknál intravénás alkalmazást követően.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Egy egyszeri dózissal végzett nyílt vizsgálat a (CrCl felhasználásával, a Cockcroft-Gault-egyenlet alapján osztályozott) különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén a kanagliflozin 200 mg-jának farmakokinetikáját vizsgálta egészséges vizsgálati alanyokkal összevetve. A vizsgálatban 8 normál veseműködésű (CrCl ≥ 80 ml/perc) alany, 8 enyhe fokú vesekárosodásban (CrCl 50 ml/perc – < 80 ml/perc) szenvedő alany, 8 közepes fokú vesekárosodásban (CrCl 30 ml/perc – < 50 ml/perc) szenvedő alany és 8 súlyos vesekárosodásban (CrCl < 30 ml/perc) szenvedő alany, valamint 8 hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő (end-stage renal disease – ESRD) alany vett részt.

A kanagliflozin C_{max}-értéke az enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén mérsékeltten, sorrendben 13%, 29% és 29%-kal, a hemodializált alanyok esetében azonban nem emelkedett. Egészséges alanyokkal összevetve a kanagliflozin AUC-értéke enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén sorrendben kb. 17%, 63%, és 50%-kal emelkedett, de hasonló volt az ESRD alanyoknál és az egészséges alanyoknál.

A hemodialízis elhanyagolható mértékben távolította el a kanagliflozint.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Normális májműködésű alanyokkal összevetve a kanagliflozin C_{max} és AUC_∞ értékre vonatkozó geometriai átlag aránya 107%, illetve 110% volt Child-Pugh A stádiumú (enyhe fokú májkárosodás), és 96%, illetve 111% volt Child-Pugh B stádiumú (közepes fokú) alanyoknál a kanagliflozin egyszeri 300 mg-os adagjának alkalmazását követően.

Ezek a különbségek nem tekinthetők klinikailag jelentősnek.

Idősek (≥ 65 éves)

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a kanagliflozin farmakokinetikájára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek

Gyermekkorú betegekkel nem folytattak vizsgálatokat a kanagliflozin farmakokinetikájának jellemzésére.

Egyéb különleges betegcsoportok

Farmakogenetika

Mind az UGT1A9, mind pedig az UGT2B4 genetikai polimorfizmusnak van kitéve. Klinikai adatoknak egy összevont analizisében a kanagliflozin AUC-jének 26%-os és 18%-os növekedését figyelték meg az UGT1A9*1/*3 allélt illetve az UGT2B4*2/*2 allélt hordozóknál. Nem várható, hogy a kanagliflozin expozíciójának ezen növekedései klinikailag relevánsak legyenek. A homozigóta hatás (UGT1A9*3/*3, frekvencia < 0,1%) valószínűleg kifejezettebb, mindazonáltal azt nem vizsgálták.

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nem, rassz/etnikai hovatartozás vagy a testtömegindex nincs klinikailag jelentős hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára.

METFORMIN

Felszívódás

Egy metformin-hidroklorid tableta orális dózisát követően a C_{max} körülbelül 2,5 órán belül (T_{max}) alakult ki. Egészséges egyéneknél egy 500 mg-os vagy 850 mg-os metformin-hidroklorid tableta abszolút biohasznosulása körülbelül 50-60%. Egy orális dózist követően a fel nem szívódott, székletből visszanyerhető rész 20-30% volt.

Orális alkalmazást követően a metformin felszívódása telítődést mutat, és nem teljes. Feltételezik, hogy a metformin-felszívódás farmakokinetikája nem lineáris.

A metforminra vonatkozó ajánlott adagokat és adagolási sémákat követve a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja 24-28 óra alatt alakul ki, és értéke általában kisebb, mint 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a C_{max} nem lépte túl az 5 $\mu\text{g/ml}$ értéket, még a maximális dózisoknál sem.

Az étel csökkenti és kismértékben késlelteti a metformin felszívódásának mértékét. Egy 850 mg-os tableta orális alkalmazását követően a plazmakoncentráció csúcsa 40%-kal volt alacsonyabb, az AUC 25%-kal csökkent, és a plazmakoncentráció csúcsának eléréséhez szükséges idő 35 perccel nőtt. Ezen megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin bejut a vörösvértestekbe. A vérre vonatkozó csúcserték alacsonyabb, mint a plazmára vonatkozó csúcs, és ezek körülbelül egyidőben jelentkeznek. A vörösvértestek nagy valószínűséggel egy másodlagos eloszlási kompartmentet képviselnek. Az átlagos eloszlási térfogat (V_d) 63 és 276 l között van.

Biotranszformáció

A metformin változatlan formában választódik ki a vizeletbe. Emberekben metabolitokat nem azonosítottak.

Elimináció

A metformin vese-clearance-e > 400 ml/perc, ami azt jelzi, hogy a metformin-hidroklorid glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval ürül. Egy orális dózist követően a látszólagos, végső eliminációs felezési idő kb. 6,5 óra.

Károsodott vesefunkció esetén a vese clearance a kreatininnel arányosan csökken, és így az eliminációs felezési idő meghosszabbodása a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

Gyermekek

Egyszeri dózisos vizsgálat: egyszeri, 500 mg-os metformin-hidroklorid dózist követően gyermekbetegek az egészséges felnőtteknél megfigyelthez hasonló farmakokinetikai profilt mutattak.

Többszöri dózisos vizsgálat: az adatok egy vizsgálatra korlátozódnak. Gyermekbetegek esetében 7 napig naponta kétszer adott, 500 mg-os ismételt dózisokat követően a csúcs C_{max} és az AUC_{0-t} körülbelül 33%-kal ill. 40%-kal csökkent összehasonlítva 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttekkel, akik 14 napig naponta kétszer 500 mg ismételt dózisokat kaptak. Ennek korlátozott a klinikai jelentősége, mivel az adag a szénhidrátanyagcsere-egyensúly alapján egyénileg titrált.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kanagliflozin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A kanagliflozin nem mutatott a fertilitásra és a korai embrionális fejlődésre gyakorolt hatást patkányokban a maximális ajánlott human adag (maximum recommended human dose; MRHD) expozíciójánál legfeljebb 19-szer nagyobb expozíció mellett.

Egy, patkányokon végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a lábközépcsontok késői csontosodását figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójának 73-szor ill. 19-szer nagyobb szisztémás expozíciójánál. Nem ismert, hogy a késői csontosodás a kanagliflozin, felnőtt patkányokban megfigyelt kalcium homeosztázisra való hatásának tulajdonítható-e.

Egy pre-, illetve posztnatális fejlődési vizsgálatban a vemhesség 6. napjától a szoptatás 20. napjáig a nőstény patkányoknál alkalmazott kanagliflozin a hím és nőstény utódok testsúlyának csökkenését eredményezte az anyaállatnál toxikus > 30 mg/kg/nap adagok mellett (a kanagliflozin maximális ajánlott human adagja [maximum recommended human dose; MRHD] esetén a humán expozíciós szint $\geq 5,9$ -szeresének megfelelő expozíció). Az anyai toxicitás hatása a csökkent testsúlynövekedésre korlátozódott.

A felnőtt patkányokon megfigyelt hatásokkal összevetve fiatal patkányokon a születés 1. napjától a 90. napig alkalmazott kanagliflozinnal végzett vizsgálat nem mutatott megnövekedett érzékenységet. Mindamellet a megfigyelhető hatással még nem rendelkező szintnél (No Observable Effect Level; NOEL) a vesemedence dilatációját figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójának 2,4-szeres ill. 0,6-szeres expozíciói mellett, és nem fejlődtek teljesen vissza a kb. 1 hónapos gyógyulási periódus alatt. A fiatal patkányoknál észlelt maradandó renális leletek nagy valószínűséggel a fejlődő patkányvese kanagliflozin miatt megnövekedett vizeletmennyiség kezelésének csökkent képességének tulajdonítható, mivel a patkányvese funkcionális kifejlődése 6 hetes korig tart.

Egy kétéves, 10, 30 és 100 mg/kg adaggal végzett vizsgálatban a kanagliflozin hím és nőstény egerekben nem növelte a daganatok előfordulásának gyakoriságát. A legmagasabb, 100 mg/kg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 14-szerese. Hím patkányok esetében a kanagliflozin mindegyik vizsgált adag (10, 30 és 100 mg/kg) esetén növelte a herék Leydig-sejtes daganatainak incidenciáját; a legalacsonyabb, 10 mg/kg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 1,5-szerese. Hím és nőstény patkányokban a kanagliflozin nagyobb adagjai (100 mg/kg) növelték a pheochromocytomák és a renális tubuláris daganatok incidenciáját; az AUC-expozíció alapján, pheochromocytomák és renális tubuláris daganatok esetén 30 mg/kg/nap mellett a NOEL a 300 mg-os napi klinikai adag melletti expozíció 4,5-szerese. Preklinikai és klinikai mechanisztikus vizsgálatok alapján a Leydig-sejtes daganatokat, a renális tubuláris daganatokat és a pheochromocytomákat patkány-specifikusnak tekintik. Úgy tűnik, hogy patkányokban a kanagliflozin által indukált renális tubuláris daganatokat és pheochromocytomákat a szénhidrát malabszorpció idézi elő a kanagliflozin a patkányok bélben történő SGLT1 gátlásának következtében; a mechanisztikus klinikai vizsgálatok a maximális ajánlott klinikai adag legfeljebb kétszeresének megfelelő kanagliflozin adagjai mellett emberben nem igazolták a szénhidrát malabszorpciót. A Leydig-sejtes daganatok a luteinizáló hormon (LH) növekedéséhez kapcsolódnak, amely patkányok esetén a Leydig-sejtes daganatok kifejlődésének ismert mechanizmusa. Egy 12 hetes klinikai vizsgálatban a stimulálatlan LH nem növekedett kanagliflozinnal kezelt hím patkányokban.

Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok

azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Környezeti kockázatbecslés: a klinikai alkalmazás során a Vokanamet összetevői közül sem a kanagliflozinnal sem a metforminnal összefüggésben nem jelent környezeti kockázatot.

Kanagliflozin/Metformin

Egy patkányokkal végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban az önmagában adott metformin (300 mg/kg/nap) elmaradó/hiányos csontosodást okozott, míg az önmagában adott kanagliflozinnak (60 mg/kg/nap) nem voltak hatásai. A kanagliflozin/metformin 60/300 mg/kg/nap adagjának alkalmazásakor (a 300/2000 mg dózissal vonatkozó kanagliflozin és metformin klinikai expozíció 11-szeres ill. 13-szoros expozíciói) ezek a hatások kifejezettebbek voltak, mint az önmagában adott metformin esetén.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Hipromellóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

50 mg/1000 mg
Makrogol (3350)
Polivinil-alkohol
Talkum
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos zárással, indukciós gyűrűvel és nedvességkötővel ellátva.

A tartály 20 vagy 60 filmtablettát tartalmaz.

Kiszerelés:

1 x 20 filmtabletta

1 x 60 filmtabletta
180 (3 x 60) filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/918/004 (20 tabletta)
EU/1/14/918/005 (60 tabletta)
EU/1/14/918/006 (180 tabletta)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Világos sárga, kapszula alakú, kb. 21 mm hosszú, azonnali hatóanyagleadású filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „418” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vokanamet a diéta és a testmozgás mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 18 éves és idősebb felnőtt betegek szénhidrátanyagcsere-egyensúlyának javítására javallott:

- a metformin monoterápia maximális tolerált dózisa mellett nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegeknél.
- más vércukorszintet csökkentő gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinálva olyan betegeknél, akiknél a metformin és ezek a gyógyszerek nem biztosítanak megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt (a különböző kombinációkról rendelkezésre álló adatokat lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban).
- külön-külön tablettában adott kanagliflozin és metformin kombinációval már kezelt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Vokanamet-tel történő vércukorszintcsökkentő-kezelés dózisát egyénre kell szabni, a beteg jelenlegi kezelése, a hatásosság és a tolerálhatóság alapján, az ajánlott napi 100 mg vagy 300 mg kanagliflozin adásával, és az ajánlott maximális metformin orális adag túllépése nélkül.

A metformin maximális tolerált dóziséval nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegek

Azoknál a betegeknél, akiknél metformin kezelés mellett nem megfelelő a szénhidrátanyagcsere-egyensúly, a Vokanamet ajánlott kezdő adagja feleljen meg naponta kétszer 50 mg kanagliflozinnak plusz a már szedett metformin adagjának vagy az ahhoz legközelebbi, terápiásan megfelelő adagnak. A Vokanamet adagja olyan betegeknél, akik tolerálják az 50 mg kanagliflozint tartalmazó Vokanamet adagot, és további szénhidrátanyagcsere kontrollra szorulnak, az adag emelhető naponta kétszer 150 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-re (lásd az alábbiakat és a 4.4 pontot).

A különálló kanagliflozin és metformin tablettákról átállításra kerülő betegek

Azoknál a betegeknél, akiket külön-külön adott kanagliflozinról és metforminról állítanak át, a Vokanamet-et a teljes napi adagnak megfelelő kanagliflozin és metformin adagokkal azonos adagban vagy a legközelebbi, terápiásan megfelelő metformin dózisban kell elkezdni, mint amit már szedtek.

A kanagliflozin adag (az optimális metformin adaghoz adva) beállítását meg kell fontolni a Vokanamet-re történő átállítást megelőzően.

Az olyan betegeknél, akik az 50 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-et tolerálják, és további szénhidrátanyagcsere kontrollra szorulnak, megfontolandó az adag emelése 150 mg kanagliflozint tartalmú Vokanamet-re.

Óvatosan kell eljárni az 50 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet adagjának 150 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-re emelésekor a ≥ 75 éves betegeknél, az ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegeknél vagy más, olyan betegeknél, akiknél a kanagliflozin által kiváltott kezdeti diurézis kockázatot jelent (lásd 4.4 pont). A Vokanamet-kezelés megkezdése előtt az olyan betegeknél, akiknél volumen-depléción áll fenn, az állapot korrigálása javasolt (lásd 4.4 pont).

Amikor a Vokanamet-et inzulin vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyag (pl. egy szulfonilurea) kiegészítéseként adják, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében megfontolandó az inzulin vagy az inzulin szekréciót fokozó gyógyszer alacsonyabb dózisa (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Speciális populációk

Idősebb betegek (≥ 65 év)

Mivel a metformin részben a veséken keresztül eliminálódik, és mivel az idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel csökkent a vesefunkció, a Vokanamet-et az életkor emelkedésével óvatosan kell alkalmazni. A metforminnal összefüggő laktát acidózis megelőzésének elősegítése érdekében a veseműködés rendszeres ellenőrzése szükséges, különösen idősebb betegeknél. A kanagliflozinnal összefüggő volumen-depléción kockázatával is számolni kell (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Beszűkült veseműködés

Az adag módosítása nem szükséges olyan betegeknél, akiknél a számított glomerulus filtrációs ráta (eGFR) $60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2 - < 90 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy a kreatinin-clearance-e (CrCl) $60 \text{ ml/perc} - < 90 \text{ ml/perc}$.

A Vokanamet-et a metformin hatóanyagtartalom miatt tilos közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazni (eGFR értéke $< 60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy a CrCl $< 60 \text{ ml/perc}$) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Beszűkült májműködés

A metformin hatóanyagtartalom miatt a Vokanamet alkalmazása nem ajánlott májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont). Nem állnak rendelkezésre klinikai tapasztalatok a Vokanamet alkalmazásáról májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek

A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Vokanamet-et szájon át, naponta kétszer, és a metforminnal járó gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében étellel együtt kell bevenni. A tablettákat egészben kell lenyelni.

Amennyiben kimarad egy adag, a beteg be kell vegye a kihagyott adagot amint eszébe jut, azonban ha ez közel esik a következő adag bevitelének idejéhez, akkor a beteg hagyja ki a kimaradt adagot, és a gyógyszert a következő, tervezett időpontban vegye be.

4.3 Ellenjavallatok

- a készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- diabeteses ketoacidosis, diabeteses pre-coma;
- közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² vagy CrCl < 60 ml/perc értékű betegek), (lásd 4.2 és 4.4 pont);
- olyan akut állapotok, amelyekben fennáll a vesefunkció megváltozásának lehetősége, mint például: dehydratio, súlyos fertőzés, sokk (lásd 4.4 pont);
- olyan akut vagy krónikus betegségek, amelyek szöveti hypoxiát okozhatnak, mint például: szív vagy légzési elégtelenség, nemrégiben lezajlott myocardialis infarctus, sokk;
- májkárosodás, heveny alkoholmérgezés, alkoholizmus (lásd 4.2 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

AVokanamet-et 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért ilyen betegnél alkalmazása nem ajánlott.

Laktát acidózis

A laktát acidózis egy ritka, de súlyos (azonnali kezelés hiányában magas mortalitású) metabolikus szövődmény, ami a metformin akkumulációja miatt alakulhat ki. A metformint kapó betegeknél jelentett laktát acidosis esetek elsősorban olyan diabeteses betegeknél fordultak elő, akiknek jelentős veseelégtelenségük volt. A laktát acidosis incidenciája csökkenthető és csökkenteni is kell az egyéb járulékos kockázati tényezők, mint például a rosszul beállított diabetes, a ketosis, a tartós éhezés, a túlzott mennyiségű alkoholfogyasztás, a májkárosodás és minden hypoxiával járó állapot megállapításával is.

Diagnózis

Gondolni kell a laktát acidosis kockázatára az olyan nem specifikus tünetek esetén, mint például az emésztési zavarokat kísérő izomgörcsök, hasi fájdalom és kifejezett gyengeség.

A laktát acidosis az acidoticus dyspnoe, a hasi fájdalom és a hypothermia jellemzi, amit coma követ. A diagnosztikus értékű laboratoriumi leletek a vér csökkent pH-értéke, a laktát plazmaszint magasabb mint 5 mmol/l, valamint a megnövekedett anion gap és a laktát/piruvat arány. Ha metabolikus acidosisra van gyanú, a gyógyszeres kezelést abba kell hagyni, és a beteget azonnal hospitalizálni kell (lásd 4.9 pont). A kezelőorvosnak figyelmeztetnie kell a beteget a laktát acidosis kockázatára és a tüneteire.

Veseműködés

Mivel a metformin a vesén keresztül választódik ki, és a metformin akkumulációja laktát acidosisra idézhet elő, az eGFR vagy kreatinin-clearance értékét meg kell határozni a kezelés megkezdése előtt majd azt követően rendszeresen mérni kell.

- legalább évente normális veseműködésű betegeknél,
- legalább évente 2-4 alkalommal, ha az eGFR (kreatinin-clearance) értéke a normálértéknél alacsonyabb, továbbá idősebb betegek esetén.

A csökkent veseműködés az idősebb betegeknél gyakori és tünetmentes. Fokozott elővigyázatosság szükséges azokban a helyzetekben, amikor a veseműködés károsodott lehet, például

vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés elkezdésekor, és amikor egy nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelést kezdenek el.

Jódozott kontrasztanyagok alkalmazása

A jódozott kontrasztanyagok radiológiai vizsgálatok során történő intravasculáris adása veseelégtelenséghez vezethet. Ez a metformin akkumulálódását is kiválthatja, ami növelheti a laktát acidosis veszélyét. Ezért a Vokanamet adását a vizsgálat előtt vagy annak időpontjában abba kell hagyni, és az nem kezdhető újra, csak 48 óra múlva, és csak azután, ha a vesefunkciót ismételtelen ellenőrizték, és az normális volt (lásd 4.5 pont).

Műtét

Mivel a Vokanamet metformint tartalmaz, ezért a kezelést általános, spinális vagy epidurális anaesthesiában végzett elektív műtét előtt 48 órával fel kell függeszteni. A kezelés nem kezdhető újra korábban, csak a műtét után 48 órával vagy az orális táplálkozás újrakezdését követően, és csak akkor, ha a normális vesefunkciót igazolták.

Alkalmazás olyan betegeknél, akiknél fennáll a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások kockázata

Hatásmechanizmusa miatt a kanagliflozin a glükóz vizelettel történő kiválasztódásának (urinary glucose excretion; UGE) növelésével ozmotikus diurézist okoz, ami csökkentheti az intravaszkuláris térfogatot és a vérnyomást (lásd 5.1 pont). A kanagliflozin kontrolllos klinikai vizsgálataiban emelkedett a volumen-deplécióval kapcsolatos mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio vagy hypotensio) száma, amelyeket a 300 mg-os napi adag alkalmazásakor gyakrabban figyeltek meg, és leggyakrabban a kezelés első három hónapjában léptek fel (lásd 4.8 pont).

Elővigyázatosság szükséges olyan betegeknél, akiknél a vérnyomás kanagliflozin által kiváltott csökkenése kockázatot jelenthet, mint például az olyan betegeknél, akiknek ismert kardiovaszkuláris betegségük van, a vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő betegeknél, akiknek az anamnézisében hypotonia szerepel, diuretikumokkal kezelt vagy az idősebb (≥ 65 éves) betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A volumen-depléció következtében többnyire az eGFR átlagának kismértékű csökkenését figyelték meg a kanagliflozin-kezelés megkezdését követő első 6 hétben. Az ismertett intravaszkuláris térfogat csökkenésre érzékenyebben reagáló betegeknél néha az eGFR nagyobb mértékű csökkenését (> 30%) figyelték meg, ami idővel javult, és ritkán vezetett a kanagliflozin-kezelés megszakításhoz (lásd 4.8 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy jelentsék a volumen-depléció tüneteit. Nem ajánlott a kanagliflozin alkalmazása kacs-diuretikummal kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont) vagy akiknél volumen-depléció áll fenn, pl. akut betegség miatt (pl. gastrointestinalis betegség).

A Vokanamet-tel kezelt betegeknél, olyan társuló állapotok esetében, melyek volumen-depléciót eredményezhetnek (mint pl. gastrointestinalis betegség), a volumen státusz (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, vesefunkciót ellenőrző vizsgálatokat is magában foglaló laboratóriumi vizsgálatok) és a szérum elektrolitok gondos monitorozása ajánlott. Olyan betegeknél, akiknél a Vokanamet-kezelés mellett volumen-depléció alakul ki, az állapot rendeződéséig megfontolandó a Vokanamet-kezelés átmeneti abbahagyása. A kezelés megszakítása esetén a glükóz gyakoribb monitorozása szükséges.

Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis ritka eseteit, köztük életveszélyes eseteket is jelentettek a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően az SGLT2-inhibitorokkal kezelt betegeknél, beleértve a kanagliflozint is. Számos esetben az állapot megjelenése atípusos volt, a vércukorértékek

mindössze mérsékelt, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti emelkedésével. Nem ismert, hogy a diabéteses ketoacidosis nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a magasabb kanagliflozin dózisok esetén.

A diabéteses ketoacidosis kockázatát a nem specifikus tünetek, mint például a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, fokozott szomjúság, nehézlégzés, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság esetén mérlegelni kell. Ezeknek a tüneteknek a megjelenése esetén – a vércukorszintre való tekintet nélkül – a betegeknél a ketoacidosis azonnal vizsgálni kell.

Azoknál a betegeknél, akiknél diabéteses ketoacidosisra van gyanú, vagy azt diagnosztizálták, a Vokanamet-kezelést azonnal abba kell hagyni.

A kezelést nagy műtéti beavatkozás vagy akut, súlyos betegség miatt hospitalizált betegeknél meg kell szakítani. A Vokanamet-kezelést mindkét esetben újra lehet kezdeni, ha a beteg állapota stabilizálódott.

A Vokanamet-kezelés elkezdésekor a beteg anamnézisében szereplő, a ketoacidosisra esetleg predisponáló tényezőket mérlegelni kell.

A következők tartozhatnak azok közé a betegek közé, akiknél magasabb lehet a diabéteses ketoacidosis kockázata: alacsony béta-sejt funkciós rezerv kapacitású betegek (pl. 2-es típusú diabéteses, alacsony C-peptidszintű betegek vagy látens autoimmun diabétes felnőtteknél (LADA) vagy olyan betegek, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel), olyan betegségben szenvedő betegek, ami korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidrációhoz vezet, azok a betegek, akiknél lecsökkentették az inzulin dózisokat, valamint azok a betegek, akiknél egy akut betegség, műtét vagy alkoholabúzus miatt fokozott az inzulinigény. Az SGLT2-inhibitorokat ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Az SGLT2-inhibitor-kezelés ismételt elkezdése azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi SGLT2-inhibitor-kezelés alatt diabéteses ketoacidosis alakult ki, nem javasolt, csak akkor, ha egy egyértelmű kiváltó tényezőt azonosítottak, és megszüntették azt.

A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát az 1-es típusú diabétesben szenvedő betegeknél nem igazolták, és a Vokanametet nem szabad 1-es típusú diabétesben szenvedő beteg kezelésére alkalmazni. A klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a diabéteses ketoacidosis előfordulása gyakori, amikor az 1-es típusú diabétesben szenvedő betegeket SGLT2-inhibitorokkal kezelik.

Emelkedett haematocrit-érték

A haematocrit-érték emelkedését figyelték meg kanagliflozin-kezelés során (lásd 4.8 pont), ezért a már emelkedett haematocrit-értékű betegeknél elővigyázatosság indokolt.

Idősebb betegek (≥ 65 éves)

Idős betegeknél nagyobb lehet a volumen-depléció kockázata, őket nagyobb valószínűséggel kezelik diuretikumokkal és veseműködésük károsodott lehet. A ≥ 75 éves betegeknél a kanagliflozinnal kezelt betegek nagyobb arányánál jelentettek volumen-deplécióval összefüggő mellékhatásokat (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio). Továbbá az eGFR nagyobb mértékű csökkenését jelentették ezeknél a betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gombás genitális fertőzések

Összhangban a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (sodium glucose co-transporter 2; SGLT2) gátló hatásmechanizmussal és a glükóz vizelettel történő fokozott kiválasztódásával, a kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban nőknél vulvovaginalis candidiasist, férfiaknál balanitist vagy balanoposthitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A fertőzés nagyobb valószínűséggel alakult ki korábban gombás genitális fertőzésben szenvedő nőknél és férfiaknál. Balanitis vagy balanoposthitis elsősorban

circumcisió után nem esett férfiakkal fordult elő. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek, és egyes esetekben circumcisiót végeztek. A gombás genitális fertőzések többségét a Vokanamet-kezelés folytatása mellett az orvos által rendelt vagy a beteg által választott helyi gombaellenes készítményekkel kezelték.

Szívelégtelenség

A NYHA (New York Heart Association) III stádiumú betegekkel szerzett tapasztalat korlátozott, és nincs a kanagliflozinnal a NYHA IV stádiumú betegekkel klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

A kanagliflozin hatásmechanizmusának következtében a Vokanamet-et szedő betegek vizeletének glükóz vizsgálata pozitív lesz.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós farmakokinetikai vizsgálatokat nem végeztek a Vokanamet-tel, azonban ilyen vizsgálatokat végeztek az egyes hatóanyagokkal összefüggésben (kanagliflozin és metformin). A kanagliflozin (naponta egyszer 300 mg) és metformin (naponta egyszer 2000 mg) egyidejű alkalmazása nem volt jelentős hatással sem a kanagliflozin, sem a metformin farmakokinetikájára.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Diuretikumok

A kanagliflozin kiegészítheti a diuretikumok hatását, és növelheti a dehydratio és a hypotensio kockázatát (lásd 4.4 pont).

A kanagliflozin adása nem ajánlott kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknek.

Inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek

Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okozhatnak. Ezért Vokanamet-tel kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerre lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek kanagliflozinra gyakorolt hatása

A kanagliflozin metabolizmusa elsősorban az UDP-glükuronozil-transzferáz 1A9 (UGT1A9) és 2B4 (UGT2B4) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe. A kanagliflozint a P-glycoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztencia fehérje (Breast Cancer Resistance Protein; BCRP) transzportálja.

Enzimindukáló szerek (pl.: lyukaslevelű orbáncfű [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturátok, fenitoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) a kanagliflozin csökkent expozícióját idézhetik elő. A kanagliflozin és rifampicin (különböző aktív transzporterek és gyógyszer-metabolizáló enzimek induktora) egyidejű alkalmazását követően a kanagliflozin szisztémás expozíció (görbe alatti terület, AUC) 51%-os, a csúcs plazmakoncentráció (C_{max}) 28%-os csökkenését figyelték meg. A kanagliflozin-expozíciók ilyen mértékű csökkenései csökkenthetik a hatásosságot.

Amikor kanagliflozint együtt kell alkalmazni ezen UGT enzimek és transzport proteinek kombinált induktoraival, a kanagliflozinra adott válasz értékelésére a szénhidrátanyagcsere-egyensúly monitorozása szükséges. Amikor kanagliflozint ezen UGT enzimek egy induktoraival együtt kell alkalmazni, és a szénhidrátanyagcsere további kontrollja szükséges, megfontolandó az adag emelése a

150 mg kanagliflozint tartalmazó napi kétszeri Vokanamet-re, ha a beteg tolerálja az aktuálisan alkalmazott kanagliflozin napi kétszeri 50 mg-os adagját (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kolesztiramin potenciálisan csökkentheti a kanagliflozin expozíciót. Az abszorpcióra kifejtett lehetséges kölcsönhatás minimalizálása érdekében a kanagliflozint egy epesavkötő szer bevétele előtt legalább 1 órával vagy azt követően 4 - 6 órával kell adagolni.

Az interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a kanagliflozin farmakokinetikáját nem változtatja meg a metformin, a hidroklorotiazid, az orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és levonorgesztrel), a ciklosporin és/vagy a probenecid.

A kanagliflozin hatása más gyógyszerekre

Digoxin

A naponta egyszer, 7 napon át adott 300 mg kanagliflozin és a digoxin egyszeri 0,5 mg-os adagját 6 napon át követő 0,25 mg-os adag együttes alkalmazása a digoxin AUC-érték 20%-os, a C_{max} -érték 36%-os emelkedését eredményezte, feltehetően a P-gp gátlása miatt. A kanagliflozin P-gp gátlását figyelték meg *in vitro*. Megfelelően monitorozni kell a digoxin vagy más szívglikozid (pl. digitoxin) kezelésben részesülő betegeket.

Dabigatrán

A kanagliflozin (gyenge P-gp gátló) hatását dabigatrán etexilát (P-gp szubsztrát) egyidejű alkalmazásakor nem vizsgálták. Mivel a dabigatrán koncentrációk emelkedhetnek kanagliflozin jelenlétében, dabigatrán és kanagliflozin egyidejű alkalmazásakor monitorozás (vérzés vagy anaemia jeleinek keresése) szükséges.

Szimvasztatin

A naponta egyszer, 6 napon át adott 300 mg kanagliflozin és az egyszeri 40 mg szimvasztatin (CYP3A4-szubsztrát) együttes alkalmazása a szimvasztatin AUC-érték 12%-os, a C_{max} -érték 9%-os, a szimvasztatin-sav AUC-érték 18%-os, a C_{max} -érték 26%-os emelkedését eredményezte. A szimvasztatin és szimvasztatin-sav expozíció emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Nem zárható ki a kanagliflozin BCRP gátló hatása a vékonybélben, ezért BCRP által transzportált gyógyszerek, mint néhány sztatin, pl.: rozuvasztatin és bizonyos daganat ellenes készítmények emelkedett expozíciója fordulhat elő.

Az interakciós vizsgálatokban a dinamikus egyensúlyi állapotban a kanagliflozin nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást a metformin, az orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és levonorgesztrel), a glibenklamid, a paracetamol, a hidroklorotiazid vagy a warfarin farmakokinetikájára.

A gyógyszer/laboratóriumi vizsgálatok eredményeire kifejtett zavaró hatás

1,5-anhidroglucitol (1,5 AG) mérése

A kanagliflozin által növelt vizelettel történő glükóz excretio megtévesztően csökkentheti az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) szinteket, így az 1,5-anhidroglucitol mérése megbízhatatlan eredményt ad a szénhidrátanyagcsere-egyensúly tekintetében. Ezért Vokanamet kezelésben részesülő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly megítélésére az 1,5-AG mérése nem használható. A további részletek tekintetében javasolható az 1,5-AG teszt gyártójával való kapcsolatfelvétel.

METFORMIN

Nem javasolt kombinációk

Alkohol

A Vokanamet metformin hatóanyaga miatt heveny alkoholemérgezésben (különösen éhezés, malnutrició vagy májkárosodás esetén) fokozott a laktát acidózis kockázata (lásd 4.4 pont). Az alkohol és az alkoholtartalmú gyógyszerek fogyasztását kerülni kell.

Jódozott kontrasztanyagok

A jódozott kontrasztanyagok radiológiai vizsgálatok során történő intravasculáris adása veseelégtelenséghez vezethet, ami a metformin akkumulálódását eredményezheti, és növelheti a laktát acidosis veszélyét. Ezért a Vokanamet adását a vizsgálat előtt vagy annak időpontjában abba kell hagyni, és az nem kezdhető újra korábban, csak 48 óra múlva, és csak azután, ha a vesefunkciót ismételten ellenőrizték, és az normális volt (lásd 4.4 pont).

Kationos gyógyszerek

A renális tubuláris szekrécióval eliminálódó kationos gyógyszerek (pl. cimetidin) kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal azáltal, hogy versengenek az általános tubuláris transzportrendszerekért. Egy hét, egészséges önkéntessel végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a naponta kétszer adott 400 mg cimetidin 50%-kal emelte a metformin AUC-értékét és 81%-kal a C_{max} -át. Ezért a szénhidrátanyagcsere-egyensúly szoros ellenőrzése, a dózis javasolt adagoláson belüli módosítása, valamint a diabetes kezelésének megváltoztatása mérlegelendő, ha olyan kationos gyógyszerek kerülnek egyidejű alkalmazásra, amelyek renális tubuláris szekrécióval eliminálódnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Kombinációk, melyek alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges

A glükokortikoidoknak (szisztémásan vagy lokálisan alkalmazva), a béta-2-agonistáknak és a diuretikumoknak intrinszc hyperglykaemiás aktivitásuk van. A beteget erről tájékoztatni kell, és a vércukorszint gyakoribb ellenőrzése szükséges, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdetén. Ha szükséges, a másik gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt és annak abbahagyásakor a vércukorszint-csökkentő gyógyszer adagját módosítani kell.

A diuretikumok (különösen a kacs-diuretikumok) a vesefunkciót csökkentő potenciáljuk következtében növelhetik a metforminnal összefüggő laktát acidosis kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az önmagában adott kanagliflozin vagy a Vokanamet terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A kanagliflozinnal végzett állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A metformin terhes nőknél történő alkalmazása során a korlátozott mennyiségű adat nem mutatja a veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát. A metforminnal végzett állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális vagy magzati fejlődést, szülést vagy szülés utáni fejlődést károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A Vokanamet alkalmazása nem javallt terhesség alatt. Terhesség kimutatásakor a Vokanamet-kezelést abba kell hagyni.

Szoptatás

Nem végeztek állatkísérleteket laktáló állatokon a Vokanamet hatóanyagait egyidejűleg alkalmazva. Nem ismert, hogy a kanagliflozin és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletekből rendelkezésre álló farmakodinámiai/toxikológiai adatok a kanagliflozin/metabolitok anyatejbe történő kiválasztódását, valamint a kanagliflozinnak kitett szoptatott utódokra és fiatal patkányokra gyakorolt, farmakológiaiailag-mediált hatások kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont). A metformin kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Az újszülöttre/anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Vokanamet alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A Vokanamet humán termékenységre kifejtett hatását nem vizsgálták. Állatkísérletekben nem figyeltek meg kanagliflozin vagy metformin által a fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vokanamet nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindamellet amikor a Vokanamet-et inzulinnal vagy az inzulin elválasztást fokozó gyógyszerrel történő kezeléshez adják hozzá, a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, valamint a volumen-deplációval összefüggő hatások, mint a posturalis szédülés fokozott kockázatára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

KANAGLIFLOZIN

A biztonságossági profil összefoglalása

A kanagliflozin biztonságosságát 10 285, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg esetében értékelték, beleértve a metforminnal kombinált kanagliflozinnal kezelt 5151 beteget is. Továbbá egy 18 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos, fázis II, naponta kétszeri adagolást (500 mg metforminhoz adott 50 mg vagy 150 mg kanagliflozin) alkalmazó vizsgálatot végeztek 279 beteg bevonásával, akik közül 186 beteget kezelték metforminhoz adott kanagliflozinnal.

A biztonságosság és tolerálhatóság elsődleges értékelését négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (monoterápia és metforminhoz, metforminhoz és egy szulfonilureához valamint metforminhoz és pioglitazonhoz adott kiegészítő kezelés) összesített adatán (n = 2313) végezték. A kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások voltak: hypoglykaemia inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinált kezelés esetén, vulvovaginalis candidiasis, húgyúti fertőzés és polyuria vagy pollakisuria (azaz: gyakori vizezés). A mellékhatások, amelyek ezekben a vizsgálatokban a kanagliflozin-kezelést kapó összes beteg $\geq 0,5\%$ -ánál vezettek a kezelés abbahagyásához: vulvovaginalis candidiasis (nőbetegek 0,7%-a) és balanitis vagy balanoposthitis (férfi betegek 0,5%-a) voltak. A jelentett mellékhatások értékelésére, a mellékhatások beazonosítása érdekében további biztonságossági értékeléseket a kanagliflozin teljes vizsgálati programjából (placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatok) származó adatok (beleértve a hosszútávú adatokat) felhasználásával végeztek (lásd 1. táblázat) (lásd 4.2, 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (n = 2313) összesített elemzésekor az alábbi, 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat azonosították. A kanagliflozin forgalomba hozatalát követő, világszerte történő alkalmazása során jelentett mellékhatásokat szintén a táblázat tartalmazza. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri (system organ class; SOC) kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A placebo-kontrollos vizsgálatokban^a és a forgalomba hozatalt követően felismert mellékhatások (MeDRA) táblázatos felsorolása

Szervrendszer Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hypoglykaemia inzulinnal vagy szulfonilureával együtt alkalmazva
nem gyakori	dehidráció*
ritka	diabetikus ketoacidosis**

Idegrendszeri betegségek és tünetek	
nem gyakori	posturalis szédülés*, ájulás*
Érbetegségek és tünetek	
nem gyakori	hypotensio*, orthostaticus hypotensio*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	székrekedés, szomjúság ^b , hányinger
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nem gyakori	bőrkiütés ^c , urticaria
nem ismert	angiooedema ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
nem gyakori	csonttörés ^e
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
gyakori	polyuria vagy pollakisuria ^f , húgyúti fertőzés (pyelonephritist és urosepsist jelentettek a forgalomba hozatal követően)
nem gyakori	veseelégtelenség (elsősorban volumen-deplációval összefüggésben)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	vulvovaginalis candidiasis ^{**·g}
gyakori	balanitis vagy balanoposthitis ^{**·h}
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
gyakori	dyslipidaemia ⁱ , emelkedett haematocrit-érték ^{**·j}
nem gyakori	emelkedett szérum kreatinin ^{**·k} , emelkedett szérum húgysav ^{**·l} , emelkedett szérum kálium ^{**·m} , emelkedett szérum foszfát ⁿ

* volumen-deplációval összefüggő; lásd 4.4 pont

** lásd 4.4 pont

^a A biztonságossági adatok az egyedi pivotális vizsgálatokból (beleértve a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek; idősebb betegek [≥ 55-től ≤ 80 éves korig]; emelkedett kardiovaszkuláris kockázatú betegek bevonásával végzett vizsgálatok) a mellékhatások általánosságban azonosak voltak a táblázatban foglalt mellékhatásokkal.

^b Szomjúság tartalmazza: szomjúság, szájszárazság és polydipsia meghatározásait.

^c A bőrkiütés tartalmazza: erythematosus bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés, papularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és vesicularis bőrkiütés meghatározásokat.

^d A kanagliflozinnal a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalaton alapul.

^e Csonttörést 0,7%-ban és 0,6%-ban jelentettek kanagliflozin 100 mg és 300 mg esetén, összehasonlítva placebo esetén jelentett 0,3%-kal. További információért lásd az alábbiakban a csonttöréssel foglalkozó bekezdést.

^f Polyuria vagy pollakisuria tartalmazza: polyuria, pollakisuria, sürgető vizelet inger, nocturia és megnövekedett vizeletmennyiség meghatározásokat.

^g A vulvovaginalis candidiasis tartalmazza: vulvovaginalis candidiasis, vulvovaginalis gombás fertőzés, vulvovaginitis, vaginalis fertőzés, vulvitis és gombás genitális fertőzés meghatározásokat.

^h Balanitis vagy balanoposthitis tartalmazza: balanitis, balanoposthitis, balanitis candida és gombás genitális fertőzések meghatározásokat.

ⁱ A kiindulási értékhez képest mért %-os átlagos emelkedések kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg versus placebo esetén a következők voltak: összkoleszterin 3,4% és 5,2% versus 0,9%; HDL-koleszterin 9,4% és 10,3% versus 4,0%; LDL-koleszterin 5,7% és 9,3% versus 1,3%; nem-HDL-koleszterin 2,2% és 4,4% versus 0,7%; trigliceridek 2,4% és 0,0% versus 7,6%.

^j A haematocrit átlagos változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,4% és 2,5% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,0% a placebo esetén.

^k A kreatinin átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,8% és 4,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

^l A vér urea nitrogén átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 17,1% és 18,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 2,7% a placebo esetén.

^m A szérum kálium átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 0,5% és 1,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,6% a placebo esetén.

ⁿ A szérum foszfát átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 3,6% és 5,1% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

Válogatott mellékhatások leírása

A volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások

A négy, 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat összesített elemzésekor a volumen-deplécióval összefüggő összes mellékhatás (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio, dehidráció és syncope) gyakorisága 100 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,2%, 300 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,3% és a placebo-kezelés mellett 1,1% volt. A két, aktív-kontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezeléssel összefüggő gyakoriság a komparátorokéhoz hasonló volt.

A kizárólagosan kardiovaszkuláris irányú vizsgálatban, amelyben a betegek általában idősebbek voltak és a diabétesszel összefüggő szövődmények aránya magasabb volt, a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások aránya a 100 mg kanagliflozin mellett 2,8%, a 300 mg kanagliflozin mellett 4,6% és a placebo esetén 1,9% volt.

Ezekkel a mellékhatásokkal összefüggő kockázati tényezők értékelésére nyolc, kontrollos, fázis III, a kanagliflozin mindkét adagjával folytatott vizsgálat nagyobb összesített elemzését (N = 9439) végeztek. Ebben az összesített elemzésben ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága általában magasabb volt kacs-diuretikumokkal kezelt betegek, a vizsgálat megkezdésekor eGFR 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² értékű betegek illetve ≥ 75 éves betegek esetén. A kacs-diuretikumokkal kezelt betegekénél a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 3,2%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,8% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 4,7%-kal. A vizsgálat megkezdésekor eGFR 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² vagy CrCl 30 ml/perc –< 60 ml/perc értékű betegek esetén a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 4,8%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,1% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal. A 75 éves vagy idősebb betegekénél a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 4,9%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,7% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kizárólagosan kardiovaszkuláris irányú vizsgálatban és a nagyobb összesített elemzésben nem emelkedett a kanagliflozin-kezelés mellett a volumen-depléció miatt abbahagyott kezelések és a volumen-deplécióval összefüggő súlyos mellékhatások száma.

Hypoglykaemia inzulinhoz vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerhez kiegészítésként adott kezelés esetén

A hypoglykaemia gyakorisága alacsony (megközelítőleg 4%) volt a kezelési csoportokban, beleértve a placebót is, amikor monoterápiaként vagy kiegészítő kezelésként metforminhoz adták. Amikor a kanagliflozint inzulinhoz adták, hypoglykaemiát 49,3%, 48,2% és 36,8%-ban figyeltek meg a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegekénél, és súlyos fokú hypoglykaemia 1,8%, 2,7% és 2,5%-ban fordult elő a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegekénél. Amikor a kanagliflozint egy szulfonilureával végzett kezeléshez adták, hypoglykaemiát 4,1%, 12,5% és 5,8%-ban figyeltek meg a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegekénél (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Gombás genitális fertőzések

Vulvovaginális candidiasist (beleértve a vulvovaginitist és a vulvovaginális gombás fertőzést) jelentettek 100 mg kanagliflozinnal és 300 mg kanagliflozinnal kezelt nőbetegek 10,4%, illetve 11,4%-ánál a placebóval kezelt nőbetegek 3,2%-ához képest. A jelentett vulvovaginális candidiasis többsége a kanagliflozin-kezelés első négy hónapjában fordult elő. A kanagliflozint szedő nőbetegek 2,3%-a tapasztalt egynél több fertőzést. Összességében vulvovaginális candidiasis miatt az összes nőbeteg 0,7%-a hagyta abba a kanagliflozin-kezelést (lásd 4.4 pont).

Candidás balanitist vagy balanoposthitist jelentettek napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal és napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal kezelt férfi betegek 4,2%, illetve 3,7%-ánál a placebóval kezelt férfi betegek 0,6%-ához képest. A kanagliflozint szedő férfi betegek 0,9%-ának volt egynél több fertőzése. Összességében candidás balanitis vagy balanoposthitis miatt a férfi betegek 0,5%-a hagyta abba a

kanagliflozin-kezelést. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek, és egyes esetekben circumcisiót végeztek (lásd 4.4 pont).

Húgyúti fertőzések

Húgyúti fertőzéseket gyakrabban jelentettek napi egyszeri kanagliflozin 100 mg és 300 mg esetén (5,9% versus 4,3%), a placebo mellett jelentett 4,0%-hoz képest. A fertőzések többsége enyhe vagy közepes fokú volt, súlyos mellékhatások megjelenésének növekedése nélkül. A kanagliflozin-kezelés folytatása mellett a betegek reagáltak a standard kezelésekre.

Csonttörés

Egy kardiovaszkuláris irányú vizsgálatba bevont 4327, ismert vagy magas kardiovaszkuláris kockázatú beteg esetén a csonttörés gyakorisága 1,6/; 1,6/ és 1,1/100 betegév volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo expozíciókor, a csonttörés kapcsán megfigyelhető aránytalanság elsősorban a kezelés első 26 hetében alakult ki. Más, kanagliflozinnal végzett, 2-es típusú diabetes irányú vizsgálatokban, melyekbe megközelítőleg 5800 fős, diabetesben szenvedő átlagpopulációt vontak be, nem volt megfigyelhető különbség a csonttörés kockázatában a kontrollhoz képest. A kanagliflozin 104 hetes kezelést követően nem befolyásolta károsan a csont ásványianyag-sűrűségét.

Speciális populációk

Idősek (≥ 65 éves)

Nyolc, placebo-kontrollos és aktív-kontrollos vizsgálat összevont elemzéskor az időskorú betegek biztonságossági profilja általánosságban azonos volt a fiatalabb betegekével. A ≥ 75 éves betegeknek magasabb volt a volumen-deplációval összefüggő mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) gyakorisága, 4,9%, 8,7% és 2,6% volt a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozin-kezelést kapó betegeknek, illetve a kontroll-csoportban. Az eGFR csökkenését (-3,6% és -5,2%) jelentették a 100 mg kanagliflozin és a 300 mg kanagliflozin esetében, a kontroll-csoportban (-3,0%) képest (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Metformin

A 2. táblázat szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként mutatja be a metforminnal monoterápiaként kezelt betegeknek jelentkező olyan mellékhatásokat, amelyek nem voltak megfigyelhetőek kanagliflozint kapó betegnél. A gyakorisági kategóriák a metformin alkalmazási előírásában található információkon alapulnak.

2. táblázat: A metformin klinikai vizsgálataiban és forgalomba hozatalát követően jelentett mellékhatások előfordulási gyakorisága

Szervrendszeri kategóriák Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	
nagyon ritka	laktát acidózis, B ₁₂ -vitamin hiány ^a
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	ízérzés zavara
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	gastrointestinalis tünetek ^b
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nagyon ritka	erythema, pruritis, urticaria
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
nagyon ritka	májfunkciós eltérések, hepatitis

^a A hosszantartó metformin-kezelés a B₁₂-vitamin felszívódásának csökkenésével járt, ami nagyon ritkán klinikailag jelentős B₁₂-vitamin-hiányt (pl. megaloblastos anaemiát) eredményezhet.

^b A gastrointestinalis tünetek mint például a hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság leggyakrabban a kezelés kezdetén jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Kanagliflozin

Egészséges alanyoknál az egyszeri, 1600 mg-ig terjedő kanagliflozin adagok, illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél 12 héten át naponta kétszer alkalmazott 300 mg kanagliflozin adag általában jól tolerálható volt.

Metformin

Nem figyeltek meg hypoglykaemiát a metformin hidroklorid 85 g-ig terjedő adagjaival, azonban laktát acidózis előfordult ilyen körülmények között. A metformin jelentős túladagolása vagy az egyidejű kockázatok laktát acidózishoz vezethetnek. A laktát acidózis egy sürgősségi állapot, amit kórházban kell kezelni. A metformin és a laktát eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis.

Terápia

Vokanamet túladagolás esetén a beteg klinikai státuszától függően ésszerű az általános szupportív intézkedések alkalmazása, pl. a fel nem szívódott anyag eltávolítása az emésztőrendszerből, klinikai monitorozás és szükség esetén vizsgálatok végzése. A metformin és a laktát eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis. A kanagliflozin elhanyagolható mértékben volt eltávolítható 4 órás hemodialízissel. Nem várható, hogy a kanagliflozin peritoneális dialízissel dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi, ATC kód: A10BD16.

Hatásmechanizmus

A Vokanamet két antihyperglykaemiás gyógyszert egyesít, melyek eltérő és egymást kiegészítő hatásmechanizmusa javítja a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt: kanagliflozint, ami egy SGLT2 transzporter gátló és a metformin-hidrokloridot, ami a biguanidok csoportjának egyik tagja.

KANAGLIFLOZIN

A proximális renális tubulusokban expresszált SGLT2 transzporter felelős a tubulusokban filtrálódott glükóz reabszorpciójának legnagyobb részéért. A diabetes mellitusban szenvedő betegeknél kimutatták a megemelkedett renális glükóz-reabszorpciót, ami hozzájárulhat a tartósan emelkedett vércukorszintekhez. A kanagliflozin az SGLT2 orálisan aktív inhibitora. Az SGLT2 gátlásával a kanagliflozin csökkenti a filtrálódott glükóz reabszorpcióját, valamint a glükóz renális küszöbértékét (renal threshold for glucose; RT_G), és ezáltal növeli a glükóz vizelettel történő kiválasztódását (UGE), ezzel az inzulintól független mechanizmussal csökkentve az emelkedett vércukorszinteket a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Az SGLT2 gátlással megnövekedett UGE egyúttal ozmotikus diurézishez, a diuretikus hatás pedig a szisztolés vérnyomás csökkenéséhez vezet. Az UGE-növekedés kalóriavesztést és ezáltal testsúlycsökkenést eredményez, amint azt kimutatták 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél végzett vizsgálatokban.

A kanagliflozin UGE növelő hatása, amely közvetlenül csökkenti a vércukorszintet, független az inzulintól. A kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban vegyes étkezés által kiváltott, a béta-sejt

funkciót értékelő homeosztázis modellben (HOMA béta-sejt) bekövetkező javulást, és javuló béta-sejt inzulin szekréciós választ figyeltek meg.

A fázis III vizsgálatokban napi egyszeri 300 mg kanagliflozin étkezés előtti adagolása a posztprandiális glükózsztint-ingadozás nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, a napi egyszeri 100 mg-os adag esetében megfigyelhető képest. A kanagliflozin 300 mg-os adagjának ezen hatása részben az intestinalis SGLT1 (a belekben található fontos glükóz transzporter) helyi gátlása miatt következhet be, a gyógyszer felszívódását megelőzően, a belekben fellépő átmeneti, magas kanagliflozin koncentrációkkal összefüggésben (a kanagliflozin alacsony potenciálú SGLT1 transzporter inhibitor). A vizsgálatok a kanagliflozin esetében nem mutattak glükóz malabszorpciót.

METFORMIN

A metformin egy vércukorszint-csökkentő hatású biguanid mely csökkenti mind a bazális mind pedig a posztprandiális plazma glükózsztintet. A metformin nem serkenti az inzulinszekréciót ezáltal nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin három mechanizmuson keresztül fejtheti ki hatását:

- a glükoneogenezis és a glikogénolízis gátlásán keresztül a máj glükóztermelésének csökkentésével,
- az izmokban az inzulin-szenzitivitás növelésével javítva a perifériás glükózfelvételt és hasznosítást,
- és a belekben zajló glükózfelszívódás késleltetésével.

A glikogén-szintetázra hatva a metformin serkenti az intracelluláris glikogén-szintézist. A metformin fokozza a GLUT-1 és GLUT-4 membrán glükóz-transzporterek transzport-kapacitását.

Embereknél a vércukorszintre kifejtett hatásától függetlenül a metforminnak kedvező hatásai vannak a lipidanyagcserére. Ezt terápiás dózissal végzett kontrollált közép- vagy hosszú távú klinikai vizsgálatok során mutatták ki: a metformin csökkenti az összkoleszterin-, az LDL-C- és a trigliceridszinteket.

A kanagliflozin farmakodinámiás hatásai

A kanagliflozin egyszeri vagy többszöri orális adagját követően a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél az RT_G dózisfüggő csökkenését és az UGE növekedését figyelték meg. Az RT_G kb. 13 mmol/l kezdő értékétől kiindulva, a 300 mg-os napi adag mellett a 24-órás átlagos RT_G maximális szupressziója kb. 4 mmol/l – 5 mmol/l-t eredményezett 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a fázis I vizsgálatokban, ami a kezelés által indukált hypoglykaemia alacsony kockázatára utal. A fázis I vizsgálatok során, a napi egyszeri 100 mg vagy 300 mg kanagliflozinnal kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő vizsgálati alanyoknál az RT_G csökkenések megnövekedett UGE-t eredményeztek 77 g/nap – 119 g/nap tartományban; a megfigyelt UGE 308 kcal/nap – 476 kcal/nap kalóriavesztésnek felel meg. A 26 hetes adagolási időszak alatt az RT_G csökkenései és az UGE növekedései fennmaradtak a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A napi vizeletvolumen mérsékelt növekedése (általában < 400 ml – 500 ml) volt megfigyelhető, ami a több napi adagolás során mérséklődött. A kanagliflozin átmenetileg fokozta a vizelettel történő húgysav-kiválasztást (az első napon a kiinduláshoz képest 19%-kal emelkedett, majd a 2. napon 6%-ra és a 13. napon 1%-ra mérséklődött). Ehhez a szérum húgysav-koncentrációnak kb. 20%-os tartós csökkenése társult.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A kanagliflozin és a metformin egyidejű alkalmazását metformint önmagában vagy más vércukorszint-csökkentő gyógyszerrel kombináltan kapó, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vizsgálták, akiknek nem volt megfelelő a szénhidrátanyagcsere kontrollja.

Vokanamet-tel nem végeztek klinikai hatásossági vizsgálatokat; mindamellert egészséges alanyoknál kimutatták a Vokanamet és az egyidejűleg, külön tablettákban alkalmazott kanagliflozin és metformin közötti bioekvivalenciát.

KANAGLIFLOZIN

Kilenc, a kanagliflozin szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra gyakorolt hatását értékelő kettős-vak, kontrollós klinikai hatásossági és biztonságossági vizsgálatban összesen 10 285, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg vett részt, beleértve 5151 metforminnal kombinált kanagliflozinnal kezelt beteget. A kanagliflozint kapó betegek rassz szerinti megoszlása a következő volt: 72% fehér, 16% ázsiai, 4% fekete bőrű és 8% egyéb csoportba tartozó. A betegek 16%-a volt hispán. A betegek megközelítőleg 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 59,6 év volt (21 évestől 96 éves tartományban), 3082 beteg életkora volt ≥ 65 év, és 510 betegé volt ≥ 75 év. A testtömegindex (Body Mass Index; BMI) a betegek 58%-ánál volt ≥ 30 kg/m².

Placebo-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint vizsgálták kettős terápiában metforminnal, kettős terápiában egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és pioglitazonnal, kiegészítő terápiaként inzulin mellett és monoterápiában (3. táblázat). Általában véve a kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) eredményeket mutatott a placebohoz viszonyítva a szénhidrátanyagcsere kontroll terén, beleértve a glikált hemoglobint (HbA_{1c}), a HbA_{1c} < 7% értéket elérő betegek százalékát, az éhomi vércukorszint (fasting plasma glucose; FPG) vizsgálat megkezdésekor mért értékéhez képest mért változását és az étkezés után 2 órával mért vércukorszintet (postprandial glucose, PPG). Emellett, a placeboval összevetve a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenését figyelték meg.

3. táblázat: Hatásossági eredmények a placebo-kontrollos vizsgálatok alapján^a

Kettős kezelés metforminnal (26 hét)			
	kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,94	7,95	7,96
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,79	-0,94	-0,17
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban	88,7	85,4	86,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-3,7	-4,2	-1,2
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával (26 hét)			
	kanagliflozin + metformin és szulfonilurea		placebo + metformin és szulfonilurea (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,13	8,13	8,12
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,85	-1,06	-0,13
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0

Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	93,5	93,5	90,8
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,1	-2,6	-0,7
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Inzulinhoz hozzáadott kezelés^d (18 hét)			
	kanagliflozin + inzulin		placebo + inzulin (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,33	8,27	8,20
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,63	-0,72	0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	96,9	96,7	97,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,8	-2,3	0,1
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (97,5%-os CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glikémiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

^b p<0,001 placeboval összehasonlítva.

^c Nem értelmezhető.

^d Kanagliflozin mint inzulinhoz hozzáadott kiegészítő terápia (egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül).

A fentiekben bemutatott vizsgálatok mellett egy 18 hetes, egy szulfonilureával végzett kettős terápiás alvizsgálatban és egy 26 hetes, metforminnal és pioglitazonnal végzett hármas terápiás vizsgálatban megfigyelt glikémiás hatásossági eredmények általában hasonlóak voltak az egyéb vizsgálatokban megfigyelttekkel.

Egy dedikált vizsgálat kimutatta, hogy a metforminnal egyidejűleg, kettős terápiában naponta kétszer adott 50 mg és 150 mg kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns eredményeket hozott a szénhidrátanyagcsere egyensúly terén a placebohoz képest, beleértve a HbA_{1c}-t, a HbA_{1c} < 7% értéket elérő betegek százalékát, a vizsgálat megkezdésekor mért FPG érték változását és a testsúlycsökkenést amint azt a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: Hatásossági eredmények a napi kétszeri adagolású kanagliflozin placebo-kontrollos vizsgálatainak alapján^a

	kanagliflozin		placebo (N=93)
	50 mg naponta kétszer (N=93)	150 mg naponta kétszer (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,63	7,53	7,66
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,45	-0,61	-0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,44 ^b (-0, 637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Testsúly			

A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban	90,59	90,44	90,37
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,8	-3,2	-0,6
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) az utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

^b p<0,001 placeboval összehasonlítva.

^c Nem értelmezhető.

^d p=0,013 placeboval összehasonlítva

Aktív-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint metforminnal való kettős kezelésként glimepiriddel és metforminnal és egy szulfonilureával hármas kezelésként szitagliptinnel hasonlították össze (5. táblázat). A napi egyszeri kanagliflozin 100 mg kettős kezelésként metforminnal a HbA_{1c} hasonló csökkenését eredményezte a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest, illetve a 300 mg-os adag a HbA_{1c} nagyobb (p<0,05) csökkenését eredményezte a glimepiridhez képest, így igazolva a non-inferioritást. A kanagliflozin napi egyszeri 100 mg-os és a kanagliflozin napi egyszeri 300 mg-os adagjaival kezelt betegek kisebb arányban (5,6%, illetve 4,9%) tapasztaltak legalább egy hypoglykaemiás epizódot/eseményt a kezelés 52 hete alatt a glimepiriddel kezelt csoporttal (34,2%) összehasonlítva. Egy, a kanagliflozin napi egyszeri 300 mg-os adagját metforminnal és egy szulfonilureával hármas terápiában adott szitagliptin 100 mg-os adagjával összehasonlító vizsgálatban a kanagliflozin nem alacsonyabb (p<0,05) és nagyobb mértékű (p<0,05) HbA_{1c}-csökkenést eredményezett, mint a szitagliptin. A kanagliflozin napi egyszeri 300 mg és a szitagliptin 100 mg adagja mellett a hypoglykaemiás epizódok/események incidenciája 40,7%, illetve 43,2% volt. Mind a glimepiriddel, mind a szitagliptinnel összevetve szignifikáns javulás volt továbbá megfigyelhető a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenésében.

5. táblázat: Hatásossági eredmények aktív kontrollos vizsgálatok alapján^a

Kettős kezelés metforminnal glimepiridhez képest (52 hét)			
	kanagliflozin + metformin		glimepirid (titrált) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,78	7,79	7,83
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,82	-0,93	-0,81
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	53,6	60,1	55,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	86,8	86,6	86,6
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-4,2	-4,7	1,0
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával szitagliptinhez képest (52 hét)			
	kanagliflozin 300 mg + metformin és szulfonilurea (N=377)		szitagliptin 100 mg + metformin és szulfonilurea (N=378)
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,12		8,13
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,03		-0,66
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	47,6		35,3

Testsúly		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	87,6	89,6
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,5	0,3
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A

^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glikémiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

^b $p < 0,05$.

^c Nem értelmezhető.

^d $p < 0,001$.

Különleges betegcsoportok

Két, különleges betegcsoportokkal (idős betegek és kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegek vagy olyan betegek akiknél magas a kardiovaszkuláris betegség kockázata) végzett vizsgálatban a kanagliflozint a betegek aktuális, stabil antidiabetikus-kezeléseihez adták (diéta, monoterápia vagy kombinált terápia).

Idős betegek

Összesen 714 olyan ≥ 55 - ≤ 80 éves beteg (227, 65 - < 75 éves beteg és 46, 75 - < 80 éves beteg) vett részt egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 26 hetes vizsgálatban, akiknek az aktuális antidiabetikus kezelése (vércukorszint-csökkentő gyógyszerek és/vagy diéta és testmozgás) nem biztosított kielégítő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt. A HbA_{1c} a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$), -0,57%-os és -0,70%-os változása volt megfigyelhető napi egyszeri 100 mg-os és napi egyszeri 300 mg-os adag mellett a placebohoz képest (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Éhomi plazma glükózsztint

Négy, placebo-kontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezelést monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a placeboval összehasonlítva a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest csökkentette az FPG-t; a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,2 mmol/l-től -1,9 mmol/l-ig, illetve a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -1,9 mmol/l-től -2,4 mmol/l-ig terjedően. Ezek a csökkenések a kezelés időtartama alatt fennmaradtak, és a kezelés első napját követően közel maximálisak voltak.

Posztprandiális glükózsztint

Vegyes étkezés mellett a kanagliflozin-kezelést monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a placebohoz viszonyítva az étkezés előtti vércukorszint-csökkenés és a csökkent posztprandiális glükózsztint ingadozások következtében a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest csökkentette a posztprandiális vércukorszintet, a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,5 mmol/l-től -2,7 mmol/l-ig, illetve a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -2,1 mmol/l-től -3,5 mmol/l-ig.

Testsúly

A kanagliflozin 100 mg és 300 mg-os napi egyszeri adagja kettős vagy hármas kiegészítő terápiában metforminnal a testsúly statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte a 26. hétre a placebohoz képest. Két, 52 hetes aktív-kontrollos vizsgálatban, amelyekben a kanagliflozint a glimepiriddel és a szitagliptinnel hasonlították össze, a kanagliflozin metformin mellett kiegészítésként alkalmazva a testsúly tartós és statisztikailag szignifikáns átlagos csökkenését eredményezte, ami a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagja esetén -4,2%, illetve -4,7% volt a glimepirid és a metformin kombinációjával összevetve (1,0%), és a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált napi egyszeri kanagliflozin 300 mg esetén -2,5% volt a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált szitagliptinnel összevetve (0,3%).

A metforminnal végzett aktív-kontrollos, kettős terápiás vizsgálatban résztvevő betegek egy alcsoportja (N = 208), akiknél kettős röntgenfoton abszorpciometria (DXA) és hasi komputer tomográfiai (CT) vizsgálatokat végeztek a testösszetétel megállapítására, azt mutatta, hogy a

kanagliflozinnal elért testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be, hasonló mennyiségű visceralis és abdominális subcutan zsírvészítés mellett. Kétszázötvenegy (211) beteg vett részt az idős betegek részvételével végzett klinikai vizsgálatból a DXA elemzéssel végzett testösszetétel alvizsgálatban. Ez azt mutatta, hogy a placebohoz képest a kanagliflozinnal összefüggő testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be. A csontsűrűség nem változott jelentősen a trabecularis és a corticalis régiókban.

Kardiovaszkuláris biztonságosság

A fázis II és fázis III klinikai vizsgálatokban 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 9632 betegnél előre meghatározott interim meta-analízist végeztek az értékelt főbb kardiovaszkuláris események tekintetében, beleértve azt a folyamatban lévő kardiovaszkuláris vizsgálatban részt vevő 4327 beteget is (44,9%), akiknél fennáll a kardiovaszkuláris betegség vagy annak magas kockázata. A kanagliflozin (mindkét adag összevonva) esetén az összetett elsődleges végpont (kardiovaszkuláris halálozás, nem fatális stroke, nem fatális myocardialis infarctus és kórházi ellátást igénylő instabil angina eseményekig eltelő idő) relatív hazárdja a kombinált aktív és placebo komparátorokkal szemben 0,91 (95%-os CI: 0,68; 1,22) volt; ezért a kanagliflozin esetén a komparátorokhoz képest nem volt bizonyíték a kardiovaszkuláris kockázat növekedésére. A relatív hazárdok a 100 mg-os és a 300 mg-os napi egyszeri kanagliflozin adagok esetén hasonlóak voltak.

Vérnyomás

A négy, 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat (N=2313) elemzésében a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagjaival végzett kezelés a szisztolés vérnyomás -3,9 Hgmm-es és -5,3 Hgmm-es átlagos csökkenését eredményezte a placebóval összehasonlítva (-0,1 Hgmm), valamint a diasztolés vérnyomásra gyakorolt kisebb hatást a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagjai esetén -2,1 Hgmm és -2,5 Hgmm átlagos változás mellett, a placebóval összehasonlítva (-0,3 Hgmm). A szívritmusban nem következett be figyelemre méltó változás.

Betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a $HbA_{1c} > 10\%$ és $\leq 12\%$ közötti

A vizsgálat megkezdésekor $HbA_{1c} > 10\%$ - $\leq 12\%$ értékű, monoterápiában kanagliflozinnal kezelt betegek alvizsgálatában a kanagliflozin 100 mg-os és 300 mg-os napi egyszeri adagjai a HbA_{1c} (placebóra nem korrigált) -2,13%-os illetve -2,56%-os csökkenését eredményezték a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest.

METFORMIN

A prospektív, randomizált (UKPDS) vizsgálat állapította meg az intenzív vércukorszint-kontroll hosszú távú előnyét 2-es típusú diabetes mellitusban. Az önmagában alkalmazott diéta sikertelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek elemzése az alábbiakat mutatta ki:

- a diabetes mellitusszal kapcsolatos bármely komplikáció abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése a metformin csoportban (29,8 esemény/1000 betegév) *versus* az önmagában alkalmazott diéta (43,3 esemény/1000 betegév), $p=0,0023$ és *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápia csoportok. (40,1 esemény/1000 betegév), $p=0,0034$
- a diabetes mellitusszal kapcsolatos bármely mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 7,5 esemény/1000 betegév, diéta önmagában 12,7 esemény/1000 betegév, $p=0,017$
- a teljes mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 13,5 esemény/1000 betegév *versus* diéta önmagában 20,6 esemény/1000 betegév, ($p=0,011$) és *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápia csoportok: 18,9 esemény/1000 betegév ($p=0,021$)
- a myocardialis infarctus abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 11 esemény/1000 betegév, diéta önmagában 18 esemény/1000 betegév, ($p=0,01$).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Vokanamet vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

VOKANAMET

Egészséges alanyokkal végzett bioekvivalencia vizsgálatok alapján a Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, és 150 mg/1000 mg kombinált tablettái bioekvivalensek a kanagliflozin és a metformin megfelelő dózisainak önálló tablettákban történő egyidejű adásával.

A Vokanamet 150 mg/1000 mg étellel együtt való alkalmazása nem eredményezett változást a kanagliflozin összexpozíciójában. Nem volt változás a metformin AUC értékében; mindemellett a metformin átlagos csúcs plazmakoncentrációja 16%-kal csökkent, amikor étellel együtt alkalmazták. A csúcs plazmakoncentráció elérésének késleltetését figyelték meg mindkét komponens esetében (2 óra a kanagliflozin és 1 óra a metformin esetében), nem éhombra adva. Ezek a változások valószínűleg klinikailag nem relevánsak. Ahogy a metformint a gasztrointesztinális mellékhatások incidenciájának csökkentése érdekében étellel együtt javasolt alkalmazni, úgy a metforminnal összefüggő gasztrointesztinális intolerálhatóság csökkentése érdekében javasolt a Vokanamet étellel együtt történő bevétele.

KANAGLIFLOZIN

A kanagliflozin farmakokinetikája alapvetően hasonló az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetén. Egészséges alanyoknak adott egyszeri 100 mg és 300 mg orális adag után a kanagliflozin gyorsan felszívódott, a csúcs plazmakoncentrációt (medián T_{max}) az adag beadása után 1 - 2 órával érte el. A kanagliflozin plazma C_{max} és az AUC 50 mg és 300 mg között a dózissal arányos módon emelkedett. A látszólagos terminális felezési idő ($t_{1/2}$) (a középérték \pm normál szórással megadva) $10,6 \pm 2,13$ óra, illetve $13,1 \pm 3,28$ óra volt 100 mg és 300 mg adag esetén. A 100 mg és 300 mg kanagliflozin napi egyszeri adagolásakor dinamikus egyensúlyi állapot 4 - 5 nap után állt be. A kanagliflozin nem mutat időfüggő farmakokinetikai tulajdonságokat, és a többszöri 100 mg és 300 mg adag alkalmazását követően legfeljebb 36%-ban halmozódik fel a plazmában.

Felszívódás

A kanagliflozin átlagos abszolút orális biohasznosulása kb. 65%. A kanagliflozin magas zsírtartalmú étellel történő együttes adása nem volt hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára, ezért a kanagliflozin bevehető étellel együtt vagy anélkül (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Egészséges alanyoknál a kanagliflozin átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban (V_d) egyszeri intravénás infúziót követően 119 liter volt, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A kanagliflozin erőteljesen kötődik a plazmafehérjékhez (99%), legfőképpen az albuminhoz. A fehérjekötődés független a kanagliflozin plazmakoncentrációjától. A plazmafehérjéhez való kötődés nem módosul jelentősen vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Biotranszformáció

A kanagliflozin legfőbb metabolikus eliminációs útvonala az *O*-glükuronidáció, a kanagliflozint elsősorban az UGT1A9 és az UGT2B4 glükuronidálja két inaktív *O*-glükuronid metabolitá. A kanagliflozin CYP3A4-mediált (oxidatív) metabolizmusa embereknél minimális (kb.7%).

In vitro vizsgálatokban a kanagliflozin a terápiásnál magasabb koncentrációknál nem gátolta a citokróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9-et, és nem indukálta a CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4-et. *In vivo* a CYP3A4-re gyakorolt, klinikailag releváns hatás nem volt megfigyelhető (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Egészséges alanyoknál egyszeri orális [¹⁴C]-kanagliflozin adag alkalmazását követően az alkalmazott radioaktív dózis 41,5%-át, 7,0%-át és 3,2%-át nyerték vissza a székletből kanagliflozinként, hidroxilált metabolitként, illetve *O*-glükuronid metabolitként. A kanagliflozin enterohepatikus körforgása elhanyagolható volt.

Az alkalmazott radioaktív dózisonak kb. 33%-a választódott ki a vizeletben, elsősorban *O*-glükuronid metabolitok formájában (30,5%). A dózis kevesebb mint 1%-a választódott ki változatlanul kanagliflozinként a vizeletben. A kanagliflozin 100 mg és 300 mg adag renális clearance-e az 1,30 ml/perc - 1,55 ml/perc tartományba esett.

A kanagliflozin alacsony clearance-ű hatóanyag, melynek az átlagos szisztémás clearance-e kb. 192 ml/perc egészséges alanyoknál intravénás alkalmazást követően.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Egy egyszeri dózissal végzett nyílt vizsgálat a (CrCl felhasználásával, a Cockcroft-Gault-egyenlet alapján osztályozott) különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén a kanagliflozin 200 mg-jának farmakokinetikáját vizsgálta egészséges vizsgálati alanyokkal összevetve. A vizsgálatban 8 normál veseműködésű (CrCl ≥ 80 ml/perc) alany, 8 enyhe fokú vesekárosodásban (CrCl 50 ml/perc – < 80 ml/perc) szenvedő alany, 8 közepes fokú vesekárosodásban (CrCl 30 ml/perc – < 50 ml/perc) szenvedő alany és 8 súlyos vesekárosodásban (CrCl < 30 ml/perc) szenvedő alany, valamint 8 hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő (end-stage renal disease – ESRD) alany vett részt.

A kanagliflozin C_{max}-értéke az enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén mérsékeltten, sorrendben 13%, 29% és 29%-kal, a hemodializált alanyok esetében azonban nem emelkedett. Egészséges alanyokkal összevetve a kanagliflozin AUC-értéke enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén sorrendben kb. 17%, 63%, és 50%-kal emelkedett, de hasonló volt az ESRD alanyoknál és az egészséges alanyoknál.

A hemodialízis elhanyagolható mértékben távolította el a kanagliflozint.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Normális májműködésű alanyokkal összevetve a kanagliflozin C_{max} és AUC_∞-értékre vonatkozó geometriai átlag aránya 107%, illetve 110% volt Child-Pugh A stádiumú (enyhe fokú májkárosodás), és 96%, illetve 111% volt Child-Pugh B stádiumú (közepes fokú) alanyoknál a kanagliflozin egyszeri 300 mg-os adagjának alkalmazását követően.

Ezek a különbségek nem tekinthetők klinikailag jelentősnek.

Idősek (≥ 65 éves)

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a kanagliflozin farmakokinetikájára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek

Gyermekkorú betegekkel nem folytattak vizsgálatokat a kanagliflozin farmakokinetikájának jellemzésére.

Egyéb különleges betegcsoportok

Farmakogenetika

Mind az UGT1A9, mind pedig az UGT2B4 genetikai polimorfizmusnak van kitéve. Klinikai adatoknak egy összevont analizisében a kanagliflozin AUC-jének 26%-os és 18%-os növekedését figyelték meg az UGT1A9*1/*3 allélt illetve az UGT2B4*2/*2 allélt hordozóknál. Nem várható, hogy a kanagliflozin expozíciójának ezen növekedései klinikailag relevánsak legyenek. A homozigóta hatás (UGT1A9*3/*3, frekvencia < 0,1%) valószínűleg kifejezettebb, mindazonáltal azt nem vizsgálták.

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nem, rassz/etnikai hovatartozás vagy a testtömegindex nincs klinikailag jelentős hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára.

METFORMIN

Felszívódás

Egy metformin-hidroklorid tableta orális dózisát követően a C_{max} körülbelül 2,5 órán belül (T_{max}) alakult ki. Egészséges egyéneknél egy 500 mg-os vagy 850 mg-os metformin-hidroklorid tableta abszolút biohasznosulása körülbelül 50-60%. Egy orális dózist követően a fel nem szívódott, székletből visszanyerhető rész 20-30% volt.

Orális alkalmazást követően a metformin felszívódása telítődést mutat, és nem teljes. Feltételezik, hogy a metformin-felszívódás farmakokinetikája nem lineáris.

A metforminra vonatkozó ajánlott adagokat és adagolási sémákat követve a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja 24-28 óra alatt alakul ki, és értéke általában kisebb, mint 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a C_{max} nem lépte túl az 5 $\mu\text{g/ml}$ értéket, még a maximális dózisoknál sem.

Az étel csökkenti és kismértékben késlelteti a metformin felszívódásának mértékét. Egy 850 mg-os tableta orális alkalmazását követően a plazmakoncentráció csúcsa 40%-kal volt alacsonyabb, az AUC 25%-kal csökkent, és a plazmakoncentráció csúcsának eléréséhez szükséges idő 35 perccel nőtt. Ezen megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin bejut a vörösvértestekbe. A vérre vonatkozó csúcserték alacsonyabb, mint a plazmára vonatkozó csúcs, és ezek körülbelül egyidőben jelentkeznek. A vörösvértestek nagy valószínűséggel egy másodlagos eloszlási kompartmentet képviselnek. Az átlagos eloszlási térfogat (V_d) 63 és 276 l között van.

Biotranszformáció

A metformin változatlan formában választódik ki a vizeletbe. Emberekben metabolitokat nem azonosítottak.

Elimináció

A metformin vese-clearance-e > 400 ml/perc, ami azt jelzi, hogy a metformin-hidroklorid glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval ürül. Egy orális dózist követően a látszólagos, végső eliminációs felezési idő kb. 6,5 óra.

Károsodott vesefunkció esetén a vese clearance a kreatininnel arányosan csökken, és így az eliminációs felezési idő meghosszabbodása a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

Gyermekek

Egyszeri dózisos vizsgálat: egyszeri, 500 mg-os metformin-hidroklorid dózist követően gyermekbetegek az egészséges felnőtteknél megfigyelthez hasonló farmakokinetikai profilt mutattak.

Többszöri dózisos vizsgálat: az adatok egy vizsgálatra korlátozódnak. Gyermekbetegek esetében 7 napig naponta kétszer adott, 500 mg-os ismételt dózisokat követően a csúcs C_{max} és az AUC_{0-t} körülbelül 33%-kal ill. 40%-kal csökkent összehasonlítva 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttekkel, akik 14 napig naponta kétszer 500 mg ismételt dózisokat kaptak. Ennek korlátozott a klinikai jelentősége, mivel az adag a szénhidrátanyagcsere-egyensúly alapján egyénileg titrált.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kanagliflozin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A kanagliflozin nem mutatott a fertilitásra és a korai embrionális fejlődésre gyakorolt hatást patkányokban a maximális ajánlott human adag (maximum recommended human dose; MRHD) expozíciójánál legfeljebb 19-szer nagyobb expozíció mellett.

Egy, patkányokon végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a lábközépcsontok késői csontosodását figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójának 73-szor ill. 19-szer nagyobb szisztémás expozíciójánál. Nem ismert, hogy a késői csontosodás a kanagliflozin, felnőtt patkányokban megfigyelt kalcium homeosztázisra való hatásának tulajdonítható-e.

Egy pre-, illetve posztnatális fejlődési vizsgálatban a vemhesség 6. napjától a szoptatás 20. napjáig a nőstény patkányoknál alkalmazott kanagliflozin a hím és nőstény utódok testsúlyának csökkenését eredményezte az anyaállatnál toxikus > 30 mg/kg/nap adagok mellett (a kanagliflozin maximális ajánlott human adagja [maximum recommended human dose; MRHD] esetén a humán expozíciós szint \geq 5,9-szeresének megfelelő expozíció). Az anyai toxicitás hatása a csökkent testsúlynövekedésre korlátozódott.

A felnőtt patkányokon megfigyelt hatásokkal összevetve fiatal patkányokon a születés 1. napjától a 90. napig alkalmazott kanagliflozinnal végzett vizsgálat nem mutatott megnövekedett érzékenységet. Mindamellett a megfigyelhető hatással még nem rendelkező szintnél (No Observable Effect Level; NOEL) a vesemedence dilatációját figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójának 2,4-szeres ill. 0,6-szeres expozíciói mellett, és nem fejlődtek teljesen vissza a kb. 1 hónapos gyógyulási periódus alatt. A fiatal patkányoknál észlelt maradandó renális leletek nagy valószínűséggel a fejlődő patkányvese kanagliflozin miatt megnövekedett vizeletmennyiség kezelésének csökkent képességének tulajdonítható, mivel a patkányvese funkcionális kifejlődése 6 hetes korig tart.

Egy kétéves, 10, 30 és 100 mg/kg adaggal végzett vizsgálatban a kanagliflozin hím és nőstény egerekben nem növelte a daganatok előfordulásának gyakoriságát. A legmagasabb, 100 mg/kg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 14-szerese. Hím patkányok esetében a kanagliflozin mindegyik vizsgált adag (10, 30 és 100 mg/kg) esetén növelte a herék Leydig-sejtes daganatainak incidenciáját; a legalacsonyabb, 10 mg/kg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 1,5-szerese. Hím és nőstény patkányokban a kanagliflozin nagyobb adagjai (100 mg/kg) növelték a pheochromocytomák és a renális tubuláris daganatok incidenciáját; az AUC-expozíció alapján, pheochromocytomák és renális tubuláris daganatok esetén 30 mg/kg/nap mellett a NOEL a 300 mg-os napi klinikai adag melletti expozíció 4,5-szerese. Preklinikai és klinikai mechanisztikus vizsgálatok alapján a Leydig-sejtes daganatokat, a renális tubuláris daganatokat és a pheochromocytomákat patkány-specifikusnak tekintik. Úgy tűnik, hogy patkányokban a kanagliflozin által indukált renális tubuláris daganatokat és pheochromocytomákat a szénhidrát malabszorpció idézi elő a kanagliflozin a patkányok bélben történő SGLT1 gátlásának következtében; a mechanisztikus klinikai vizsgálatok a maximális ajánlott klinikai adag legfeljebb kétszeresének megfelelő kanagliflozin adagjai mellett emberben nem igazolták a szénhidrát malabszorpciót. A Leydig-sejtes daganatok a luteinizáló hormon (LH) növekedéséhez kapcsolódnak, amely patkányok esetén a Leydig-sejtes daganatok kifejlődésének ismert mechanizmusa. Egy 12 hetes klinikai vizsgálatban a stimulálatlan LH nem növekedett kanagliflozinnal kezelt hím patkányokban.

Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok

azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Környezeti kockázatbecslés: a klinikai alkalmazás során a Vokanamet összetevői közül sem a kanagliflozinnal sem a metforminnal összefüggésben nem jelent környezeti kockázatot.

Kanagliflozin/Metformin

Egy patkányokkal végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban az önmagában adott metformin (300 mg/kg/nap) elmaradó/hiányos csontosodást okozott, míg az önmagában adott kanagliflozinnak (60 mg/kg/nap) nem voltak hatásai. A kanagliflozin/metformin 60/300 mg/kg/nap adagjának alkalmazásakor (a 300/2000 mg dózissal vonatkozó kanagliflozin és metformin klinikai expozíció 11-szeres ill. 13-szoros expozíciói) ezek a hatások kifejezettebbek voltak, mint az önmagában adott metformin esetén.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Hipromellóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

150 mg/850 mg
Makrogol (3350)
Polivinil-alkohol
Talkum
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos zárással, indukciós gyűrűvel és nedvességkötővel ellátva.

A tartály 20 vagy 60 filmtablettát tartalmaz.

Kiszerelés:

1 x 20 filmtabletta
1 x 60 filmtabletta

180 (3 x 60) filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/918/007 (20 tabletta)
EU/1/14/918/008 (60 tabletta)
EU/1/14/918/009 (180 tabletta)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Bíbor színű, kapszula alakú, kb. 22 mm hosszú, azonnali hatóanyagleadású filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „661” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vokanamet a diéta és a testmozgás mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 18 éves és idősebb felnőtt betegek szénhidrátanyagcsere-egyensúlyának javítására javallott:

- a metformin monoterápia maximális tolerált dózisa mellett nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegeknél.
- más vércukorszintet csökkentő gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinálva olyan betegeknél, akiknél a metformin és ezek a gyógyszerek nem biztosítanak megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt (a különböző kombinációkról rendelkezésre álló adatokat lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban).
- külön-külön tablettában adott kanagliflozin és metformin kombinációval már kezelt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Vokanamet-tel történő vércukorszintcsökkentő-kezelés dózisát egyénre kell szabni, a beteg jelenlegi kezelése, a hatásosság és a tolerálhatóság alapján, az ajánlott 100 mg vagy 300 mg kanagliflozin adásával, és az ajánlott maximális metformin orális adag túllépése nélkül.

A metformin maximális tolerált dóziséval nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegek

Azoknál a betegeknél, akiknél metformin kezelés mellett nem megfelelő a szénhidrátanyagcsere-egyensúly, a Vokanamet ajánlott kezdő adagja feleljen meg naponta kétszer 50 mg kanagliflozinnak plusz a már szedett metformin adagjának vagy az ahhoz legközelebbi, terápiásan megfelelő adagnak. A Vokanamet adagja olyan betegeknél, akik tolerálják az 50 mg kanagliflozint tartalmazó Vokanamet adagot, és további szénhidrátanyagcsere kontrollra szorulnak, az adag emelhető naponta kétszer 150 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-re (lásd az alábbiakat és a 4.4 pontot).

A különálló kanagliflozin és metformin tablettákról átállításra kerülő betegek

Azoknál a betegeknél, akiket külön-külön adott kanagliflozinról és metforminról állítanak át, a Vokanamet-et a teljes napi adagnak megfelelő kanagliflozin és metformin adagokkal azonos adagban vagy a legközelebbi, terápiásan megfelelő metformin dózisban kell elkezdni, mint amit már szedtek.

A kanagliflozin adag (az optimális metformin adaghoz adva) beállítását meg kell fontolni a Vokanamet-re történő átállítást megelőzően.

Az olyan betegeknél, akik az 50 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-et tolerálják, és további szénhidrátanyagcsere kontrollra szorulnak, megfontolandó az adag emelése 150 mg kanagliflozint tartalmú Vokanamet-re.

Óvatosan kell eljárni az 50 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet adagjának 150 mg kanagliflozin tartalmú Vokanamet-re emelésekor a ≥ 75 éves betegeknél, az ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegeknél vagy más, olyan betegeknél, akiknél a kanagliflozin által kiváltott kezdeti diurézis kockázatot jelent (lásd 4.4 pont). A Vokanamet-kezelés megkezdése előtt az olyan betegeknél, akiknél volumen-depléció áll fenn, az állapot korrigálása javasolt (lásd 4.4 pont).

Amikor a Vokanamet-et inzulin vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyag (pl. egy szulfonilurea) kiegészítéseként adják, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében megfontolandó az inzulin vagy az inzulin szekréciót fokozó gyógyszer alacsonyabb dózisa (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Speciális populációk

Idősebb betegek (≥ 65 év)

Mivel a metformin részben a veséken keresztül eliminálódik, és mivel az idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel csökkent a vesefunkció, a Vokanamet-et az életkor emelkedésével óvatosan kell alkalmazni. A metforminnal összefüggő laktát acidózis megelőzésének elősegítése érdekében a veseműködés rendszeres ellenőrzése szükséges, különösen idősebb betegeknél. A kanagliflozinnal összefüggő volumen-depléció kockázatával is számolni kell (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Beszűkült veseműködés

Az adag módosítása nem szükséges olyan betegeknél, akiknél a számított glomerulus filtrációs ráta (eGFR) $60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2 - < 90 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy a kreatinin-clearance-e (CrCl) $60 \text{ ml/perc} - < 90 \text{ ml/perc}$.

A Vokanamet-et a metformin hatóanyagtartalom miatt tilos közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazni (eGFR értéke $< 60 \text{ ml/perc}/1,73\text{m}^2$ vagy a CrCl $< 60 \text{ ml/perc}$) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Beszűkült májműködés

A metformin hatóanyagtartalom miatt a Vokanamet alkalmazása nem ajánlott májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont). Nem állnak rendelkezésre klinikai tapasztalatok a Vokanamet alkalmazásáról májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek

A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Vokanamet-et szájon át, naponta kétszer, és a metforminnal járó gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében étellel együtt kell bevenni. A tablettákat egészben kell lenyelni.

Amennyiben kimarad egy adag, a beteg be kell vegye a kihagyott adagot amint eszébe jut, azonban ha ez közel esik a következő adag bevitelének idejéhez, akkor a beteg hagyja ki a kimaradt adagot, és a gyógyszert a következő, tervezett időpontban vegye be.

4.3 Ellenjavallatok

- a készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- diabeteses ketoacidosis, diabeteses pre-coma;
- közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² vagy CrCl < 60 ml/perc értékű betegek), (lásd 4.2 és 4.4 pont);
- olyan akut állapotok, amelyekben fennáll a vesefunkció megváltozásának lehetősége, mint például: dehydratio, súlyos fertőzés, sokk (lásd 4.4 pont);
- olyan akut vagy krónikus betegségek, amelyek szöveti hypoxiát okozhatnak, mint például: szív vagy légzési elégtelenség, nemrégiben lezajlott myocardialis infarctus, sokk;
- májkárosodás, heveny alkoholmérgezés, alkoholizmus (lásd 4.2 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

AVokanamet-et 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért ilyen betegnél alkalmazása nem ajánlott.

Laktát acidózis

A laktát acidózis egy ritka, de súlyos (azonnali kezelés hiányában magas mortalitású) metabolikus szövődmény, ami a metformin akkumulációja miatt alakulhat ki. A metformint kapó betegeknél jelentett laktát acidosis esetek elsősorban olyan diabeteses betegeknél fordultak elő, akiknek jelentős veseelégtelenségük volt. A laktát acidosis incidenciája csökkenthető és csökkenteni is kell az egyéb járulékos kockázati tényezők, mint például a rosszul beállított diabetes, a ketosis, a tartós éhezés, a túlzott mennyiségű alkoholfogyasztás, a májkárosodás és minden hypoxiával járó állapot megállapításával is.

Diagnózis

Gondolni kell a laktát acidosis kockázatára az olyan nem specifikus tünetek esetén, mint például az emésztési zavarokat kísérő izomgörcsök, hasi fájdalom és kifejezett gyengeség.

A laktát acidosist az acidoticus dyspnoe, a hasi fájdalom és a hypothermia jellemzi, amit coma követ. A diagnosztikus értékű laboratoriumi leletek a vér csökkent pH-értéke, a laktát plazmaszint magasabb mint 5 mmol/l, valamint a megnövekedett anion gap és a laktát/piruvát arány. Ha metabolikus acidosisra van gyanú, a gyógyszeres kezelést abba kell hagyni, és a beteget azonnal hospitalizálni kell (lásd 4.9 pont). A kezelőorvosnak figyelmeztetnie kell a beteget a laktát acidosis kockázatára és a tüneteire.

Veseműködés

Mivel a metformin a vesén keresztül választódik ki, és a metformin akkumulációja laktát acidosist idézhet elő, az eGFR vagy kreatinin-clearance értékét meg kell határozni a kezelés megkezdése előtt majd azt követően rendszeresen mérni kell.

- legalább évente normális veseműködésű betegeknél,
- legalább évente 2-4 alkalommal, ha az eGFR (kreatinin-clearance) értéke a normálértéknél alacsonyabb, továbbá idősebb betegek esetén.

A csökkent veseműködés az idősebb betegeknél gyakori és tünetmentes. Fokozott elővigyázatosság szükséges azokban a helyzetekben, amikor a veseműködés károsodott lehet, például

vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés elkezdésekor, és amikor egy nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelést kezdenek el.

Jódozott kontrasztanyagok alkalmazása

A jódozott kontrasztanyagok radiológiai vizsgálatok során történő intravasculáris adása veseelégtelenséghez vezethet. Ez a metformin akkumulálódását is kiválthatja, ami növelheti a laktát acidosis veszélyét. Ezért a Vokanamet adását a vizsgálat előtt vagy annak időpontjában abba kell hagyni, és az nem kezdhető újra, csak 48 óra múlva, és csak azután, ha a vesefunkciót ismételtelen ellenőrizték, és az normális volt (lásd 4.5 pont).

Műtét

Mivel a Vokanamet metformint tartalmaz, ezért a kezelést általános, spinális vagy epidurális anaesthesiában végzett elektív műtét előtt 48 órával fel kell függeszteni. A kezelés nem kezdhető újra korábban, csak a műtét után 48 órával vagy az orális táplálkozás újrakezdését követően, és csak akkor, ha a normális vesefunkciót igazolták.

Alkalmazás olyan betegeknél, akiknél fennáll a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások kockázata

Hatásmechanizmusa miatt a kanagliflozin a glükóz vizelettel történő kiválasztódásának (urinary glucose excretion; UGE) növelésével ozmotikus diurézist okoz, ami csökkentheti az intravaszkuláris térfogatot és a vérnyomást (lásd 5.1 pont). A kanagliflozin kontrollos klinikai vizsgálataiban emelkedett a volumen-deplécióval kapcsolatos mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio vagy hypotensio) száma, amelyeket a 300 mg-os napi adag alkalmazásakor gyakrabban figyeltek meg, és leggyakrabban a kezelés első három hónapjában léptek fel (lásd 4.8 pont).

Elővigyázatosság szükséges olyan betegeknél, akiknél a vérnyomás kanagliflozin által kiváltott csökkenése kockázatot jelenthet, mint például az olyan betegeknél, akiknek ismert kardiovaszkuláris betegségük van, a vérnyomáscsökkentő kezelésben részesülő betegeknél, akiknek az anamnézisében hypotonia szerepel, diuretikumokkal kezelt vagy az idősebb (≥ 65 éves) betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A volumen-depléció következtében többnyire az eGFR átlagának kismértékű csökkenését figyelték meg a kanagliflozin-kezelés megkezdését követő első 6 hétben. Az ismertett intravaszkuláris térfogat csökkenésre érzékenyebben reagáló betegeknél néha az eGFR nagyobb mértékű csökkenését ($> 30\%$) figyelték meg, ami idővel javult, és ritkán vezetett a kanagliflozin-kezelés megszakításhoz (lásd 4.8 pont).

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy jelentsék a volumen-depléció tüneteit. Nem ajánlott a kanagliflozin alkalmazása kacs-diuretikummal kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont) vagy akiknél volumen-depléció áll fenn, pl. akut betegség miatt (pl. gastrointestinalis betegség).

A Vokanamet-tel kezelt betegeknél, olyan társuló állapotok esetében, melyek volumen-depléciót eredményezhetnek (mint pl. gastrointestinalis betegség), a volumen státusz (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, vesefunkciót ellenőrző vizsgálatokat is magában foglaló laboratóriumi vizsgálatok) és a szérum elektrolitok gondos monitorozása ajánlott. Olyan betegeknél, akiknél a Vokanamet-kezelés mellett volumen-depléció alakul ki, az állapot rendeződéséig megfontolandó a Vokanamet-kezelés átmeneti abbahagyása. A kezelés megszakítása esetén a glükóz gyakoribb monitorozása szükséges.

Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis ritka eseteit, köztük életveszélyes eseteket is jelentettek a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően az SGLT2-inhibitorokkal kezelt betegeknél, beleértve a kanagliflozint is. Számos esetben az állapot megjelenése atípusos volt, a vércukorértékek

mindössze mérsékelt, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti emelkedésével. Nem ismert, hogy a diabéteses ketoacidosis nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a magasabb kanagliflozin dózisok esetén.

A diabéteses ketoacidosis kockázatát a nem specifikus tünetek, mint például a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, fokozott szomjúság, nehézlégzés, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság esetén mérlegelni kell. Ezeknek a tüneteknek a megjelenése esetén – a vércukorszintre való tekintet nélkül – a betegeknek a ketoacidosisra azonnal vizsgálni kell.

Azoknál a betegeknek, akiknél diabéteses ketoacidosisra van gyanú, vagy azt diagnosztizálták, a Vokanamet-kezelést azonnal abba kell hagyni.

A kezelést nagy műtéti beavatkozás vagy akut, súlyos betegség miatt hospitalizált betegeknek meg kell szakítani. A Vokanamet-kezelést mindkét esetben újra lehet kezdeni, ha a beteg állapota stabilizálódott.

A Vokanamet-kezelés elkezdésekor a beteg anamnézisében szereplő, a ketoacidosisra esetleg predisponáló tényezőket mérlegelni kell.

A következők tartozhatnak azok közé a betegek közé, akiknél magasabb lehet a diabéteses ketoacidosis kockázata: alacsony béta-sejt funkciós rezerv kapacitású betegek (pl. 2-es típusú diabéteses, alacsony C-peptidszintű betegek vagy látens autoimmun diabétes felnőtteknél (LADA) vagy olyan betegek, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel), olyan betegségben szenvedő betegek, ami korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidrációhoz vezet, azok a betegek, akiknél lecsökkentették az inzulin dózisokat, valamint azok a betegek, akiknél egy akut betegség, műtét vagy alkoholabúzus miatt fokozott az inzulinigény. Az SGLT2-inhibitorokat ezeknél a betegeknek óvatosan kell alkalmazni.

Az SGLT2-inhibitor-kezelés ismételt elkezdése azoknál a betegeknek, akiknél a korábbi SGLT2-inhibitor-kezelés alatt diabéteses ketoacidosis alakult ki, nem javasolt, csak akkor, ha egy egyértelmű kiváltó tényezőt azonosítottak, és megszüntették azt.

A kanagliflozin biztonságosságát és hatásosságát az 1-es típusú diabétesben szenvedő betegeknek nem igazolták, és a Vokanametet nem szabad 1-es típusú diabétesben szenvedő beteg kezelésére alkalmazni. A klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a diabéteses ketoacidosis előfordulása gyakori, amikor az 1-es típusú diabétesben szenvedő betegeket SGLT2-inhibitorokkal kezelik.

Emelkedett haematocrit-érték

A haematocrit-érték emelkedését figyelték meg kanagliflozin-kezelés során (lásd 4.8 pont), ezért a már emelkedett haematocrit-értékű betegeknek elővigyázatosság indokolt.

Idősebb betegek (≥ 65 éves)

Idős betegeknek nagyobb lehet a volumen-depléció kockázata, őket nagyobb valószínűséggel kezelik diuretikumokkal és veseműködésük károsodott lehet. A ≥ 75 éves betegeknek a kanagliflozinnal kezelt betegek nagyobb arányánál jelentettek volumen-deplécióval összefüggő mellékhatásokat (pl. posturális szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio). Továbbá az eGFR nagyobb mértékű csökkenését jelentették ezeknél a betegeknek (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gombás genitális fertőzések

Összhangban a nátrium-glükóz ko-transzporter 2 (sodium glucose co-transporter 2; SGLT2) gátló hatásmechanizmussal és a glükóz vizelettel történő fokozott kiválasztódásával, a kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban nőknél vulvovaginalis candidiasist, férfiaknál balanitist vagy balanoposthitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A fertőzés nagyobb valószínűséggel alakult ki korábban gombás genitális fertőzésben szenvedő nőknél és férfiaknál. Balanitis vagy balanoposthitis elsősorban

circumcisió után nem esett férfiakkal fordult elő. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek, és egyes esetekben circumcisiót végeztek. A gombás genitális fertőzések többségét a Vokanamet-kezelés folytatása mellett az orvos által rendelt vagy a beteg által választott helyi gombaellenes készítményekkel kezelték.

Szívelégtelenség

A NYHA (New York Heart Association) III stádiumú betegekkel szerzett tapasztalat korlátozott, és nincs a kanagliflozinnal a NYHA IV stádiumú betegekkel klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

A kanagliflozin hatásmechanizmusának következtében a Vokanamet-et szedő betegek vizeletének glükóz vizsgálata pozitív lesz.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós farmakokinetikai vizsgálatokat nem végeztek a Vokanamet-tel, azonban ilyen vizsgálatokat végeztek az egyes hatóanyagokkal összefüggésben (kanagliflozin és metformin). A kanagliflozin (naponta egyszer 300 mg) és metformin (naponta egyszer 2000 mg) egyidejű alkalmazása nem volt jelentős hatással sem a kanagliflozin, sem a metformin farmakokinetikájára.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Diuretikumok

A kanagliflozin kiegészítheti a diuretikumok hatását, és növelheti a dehydratio és a hypotensio kockázatát (lásd 4.4 pont).

A kanagliflozin adása nem ajánlott kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknek.

Inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek

Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó gyógyszerek, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okozhatnak. Ezért Vokanamet-tel kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerre lehet szükség (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek kanagliflozinra gyakorolt hatása

A kanagliflozin metabolizmusa elsősorban az UDP-glükuronozil-transzferáz 1A9 (UGT1A9) és 2B4 (UGT2B4) által mediált glükuronid konjugáción keresztül megy végbe. A kanagliflozint a P-glycoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztencia fehérje (Breast Cancer Resistance Protein; BCRP) transzportálja.

Enzimindukáló szerek (pl.: lyukaslevelű orbáncfű [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturátok, fenitoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) a kanagliflozin csökkent expozícióját idézhetik elő. A kanagliflozin és rifampicin (különböző aktív transzporterek és gyógyszer-metabolizáló enzimek induktora) egyidejű alkalmazását követően a kanagliflozin szisztémás expozíció (görbe alatti terület, AUC) 51%-os, a csúcs plazmakoncentráció (C_{max}) 28%-os csökkenését figyelték meg. A kanagliflozin-expozíciók ilyen mértékű csökkenései csökkenthetik a hatásosságot.

Amikor kanagliflozint együtt kell alkalmazni ezen UGT enzimek és transzport proteinek kombinált induktoraival, a kanagliflozinra adott válasz értékelésére a szénhidrátanyagcsere-egyensúly monitorozása szükséges. Amikor kanagliflozint ezen UGT enzimek egy induktoraival együtt kell alkalmazni, és a szénhidrátanyagcsere további kontrollja szükséges, megfontolandó az adag emelése a

150 mg kanagliflozint tartalmazó napi kétszeri Vokanamet-re, ha a beteg tolerálja az aktuálisan alkalmazott kanagliflozin napi kétszeri 50 mg-os adagját (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kolesztiramin potenciálisan csökkentheti a kanagliflozin expozíciót. Az abszorpcióra kifejtett lehetséges kölcsönhatás minimalizálása érdekében a kanagliflozint egy epesavkötő szer bevétele előtt legalább 1 órával vagy azt követően 4 - 6 órával kell adagolni.

Az interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a kanagliflozin farmakokinetikáját nem változtatja meg a metformin, a hidroklorotiazid, az orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és levonorgesztrel), a ciklosporin és/vagy a probenecid.

A kanagliflozin hatása más gyógyszerekre

Digoxin

A naponta egyszer, 7 napon át adott 300 mg kanagliflozin és a digoxin egyszeri 0,5 mg-os adagját 6 napon át követő 0,25 mg-os adag együttes alkalmazása a digoxin AUC-érték 20%-os, a C_{max} -érték 36%-os emelkedését eredményezte, feltehetően a P-gp gátlása miatt. A kanagliflozin P-gp gátlását figyelték meg *in vitro*. Megfelelően monitorozni kell a digoxin vagy más szívglikozid (pl. digitoxin) kezelésben részesülő betegeket.

Dabigatrán

A kanagliflozin (gyenge P-gp gátló) hatását dabigatrán etexilát (P-gp szubsztrát) egyidejű alkalmazásakor nem vizsgálták. Mivel a dabigatrán koncentrációk emelkedhetnek kanagliflozin jelenlétében, dabigatrán és kanagliflozin egyidejű alkalmazásakor monitorozás (vérzés vagy anaemia jeleinek keresése) szükséges.

Szimvasztatin

A naponta egyszer, 6 napon át adott 300 mg kanagliflozin és az egyszeri 40 mg szimvasztatin (CYP3A4-szubsztrát) együttes alkalmazása a szimvasztatin AUC-érték 12%-os, a C_{max} -érték 9%-os, a szimvasztatin-sav AUC-érték 18%-os, a C_{max} -érték 26%-os emelkedését eredményezte. A szimvasztatin és szimvasztatin-sav expozíció emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Nem zárható ki a kanagliflozin BCRP gátló hatása a vékonybélben, ezért BCRP által transzportált gyógyszerek, mint néhány sztatin, pl.: rozuvasztatin és bizonyos daganat ellenes készítmények emelkedett expozíciója fordulhat elő.

Az interakciós vizsgálatokban a dinamikus egyensúlyi állapotban a kanagliflozin nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást a metformin, az orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol és levonorgesztrel), a glibenklamid, a paracetamol, a hidroklorotiazid vagy a warfarin farmakokinetikájára.

A gyógyszer/laboratóriumi vizsgálatok eredményeire kifejtett zavaró hatás

1,5-anhidroglucitol (1,5 AG) mérése

A kanagliflozin által növelt vizelettel történő glükóz excretio megtévesztően csökkentheti az 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) szinteket, így az 1,5-anhidroglucitol mérése megbízhatatlan eredményt ad a szénhidrátanyagcsere-egyensúly tekintetében. Ezért Vokanamet kezelésben részesülő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly megítélésére az 1,5-AG mérése nem használható. A további részletek tekintetében javasolható az 1,5-AG teszt gyártójával való kapcsolatfelvétel.

METFORMIN

Nem javasolt kombinációk

Alkohol

A Vokanamet metformin hatóanyaga miatt heveny alkoholemérgezésben (különösen éhezés, malnutrició vagy májkárosodás esetén) fokozott a laktát acidózis kockázata (lásd 4.4 pont). Az alkohol és az alkoholtartalmú gyógyszerek fogyasztását kerülni kell.

Jódozott kontrasztanyagok

A jódozott kontrasztanyagok radiológiai vizsgálatok során történő intravasculáris adása veseelégtelenséghez vezethet, ami a metformin akkumulálódását eredményezheti, és növelheti a laktát acidosis veszélyét. Ezért a Vokanamet adását a vizsgálat előtt vagy annak időpontjában abba kell hagyni, és az nem kezdhető újra korábban, csak 48 óra múlva, és csak azután, ha a vesefunkciót ismételtelen ellenőrizték, és az normális volt (lásd 4.4 pont).

Kationos gyógyszerek

A renális tubuláris szekrécióval eliminálódó kationos gyógyszerek (pl. cimetidin) kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal azáltal, hogy versengenek az általános tubuláris transzportrendszeréért. Egy hét, egészséges önkéntessel végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a naponta kétszer adott 400 mg cimetidin 50%-kal emelte a metformin AUC-értékét és 81%-kal a C_{max} -át. Ezért a szénhidrátanyagcsere-egyensúly szoros ellenőrzése, a dózis javasolt adagoláson belüli módosítása, valamint a diabetes kezelésének megváltoztatása mérlegelendő, ha olyan kationos gyógyszerek kerülnek egyidejű alkalmazásra, amelyek renális tubuláris szekrécióval eliminálódnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Kombinációk, melyek alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges

A glükokortikoidoknak (szisztémásan vagy lokálisan alkalmazva), a béta-2-agonistáknak és a diuretikumoknak intrinszc hyperglykaemiás aktivitásuk van. A beteget erről tájékoztatni kell, és a vércukorszint gyakoribb ellenőrzése szükséges, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdetén. Ha szükséges, a másik gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt és annak abbahagyásakor a vércukorszint-csökkentő gyógyszer adagját módosítani kell.

A diuretikumok (különösen a kacs-diuretikumok) a vesefunkciót csökkentő potenciáljuk következtében növelhetik a metforminnal összefüggő laktát acidosis kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az önmagában adott kanagliflozin vagy a Vokanamet terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A kanagliflozinnal végzett állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A metformin terhes nőknél történő alkalmazása során a korlátozott mennyiségű adat nem mutatja a veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát. A metforminnal végzett állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális vagy magzati fejlődést, szülést vagy szülés utáni fejlődést károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A Vokanamet alkalmazása nem javallt terhesség alatt. Terhesség kimutatásakor a Vokanamet-kezelést abba kell hagyni.

Szoptatás

Nem végeztek állatkísérleteket laktáló állatokon a Vokanamet hatóanyagait egyidejűleg alkalmazva. Nem ismert, hogy a kanagliflozin és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletekből rendelkezésre álló farmakodinámiai/toxikológiai adatok a kanagliflozin/metabolitok anyatejbe történő kiválasztódását, valamint a kanagliflozinnak kitett szoptatott utódokra és fiatal patkányokra gyakorolt, farmakológiaiailag-mediált hatások kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont). A metformin kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Az újszülöttre/anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Vokanamet alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A Vokanamet humán termékenységre kifejtett hatását nem vizsgálták. Állatkísérletekben nem figyeltek meg kanagliflozin vagy metformin által a fertilitásra gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vokanamet nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindamellet amikor a Vokanamet-et inzulinnal vagy az inzulin elválasztást fokozó gyógyszerrel történő kezeléshez adják hozzá, a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, valamint a volumen-deplációval összefüggő hatások, mint a posturalis szédülés fokozott kockázatára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

KANAGLIFLOZIN

A biztonságossági profil összefoglalása

A kanagliflozin biztonságosságát 10 285, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg esetében értékelték, beleértve a metforminnal kombinált kanagliflozinnal kezelt 5151 beteget is. Továbbá egy 18 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos, fázis II, naponta kétszeri adagolást (500 mg metforminhoz adott 50 mg vagy 150 mg kanagliflozin) alkalmazó vizsgálatot végeztek 279 beteg bevonásával, akik közül 186 beteget kezeltek metforminhoz adott kanagliflozinnal.

A biztonságosság és tolerálhatóság elsődleges értékelését négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (monoterápia és metforminhoz, metforminhoz és egy szulfonilureához valamint metforminhoz és pioglitazonhoz adott kiegészítő kezelés) összesített adatán (n = 2313) végezték. A kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások voltak: hypoglykaemia inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinált kezelés esetén, vulvovaginalis candidiasis, húgyúti fertőzés és polyuria vagy pollakisuria (azaz: gyakori vizelet). A mellékhatások, amelyek ezekben a vizsgálatokban a kanagliflozin-kezelést kapó összes beteg $\geq 0,5\%$ -ánál vezettek a kezelés abbahagyásához: vulvovaginalis candidiasis (nőbetegek 0,7%-a) és balanitis vagy balanoposthitis (férfi betegek 0,5%-a) voltak. A jelentett mellékhatások értékelésére, a mellékhatások beazonosítása érdekében további biztonságossági értékeléseket a kanagliflozin teljes vizsgálati programjából (placebo- és aktív-kontrollos vizsgálatok) származó adatok (beleértve a hosszútávú adatokat) felhasználásával végeztek (lásd 1. táblázat) (lásd 4.2, 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A négy, 26 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (n = 2313) összesített elemzésekor az alábbi, 1. táblázatban felsorolt mellékhatásokat azonosították. A kanagliflozin forgalomba hozatalát követő, világszerte történő alkalmazása során jelentett mellékhatásokat szintén a táblázat tartalmazza. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri (system organ class; SOC) kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A placebo-kontrollos vizsgálatokban^a és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások (MeDRA) táblázatos felsorolása

Szervrendszer Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	hypoglykaemia inzulinnal vagy szulfonilureával együtt alkalmazva
nem gyakori	dehidráció*
ritka	diabetikus ketoacidosis**

Idegrendszeri betegségek és tünetek	
nem gyakori	posturalis szédülés*, ájulás*
Érbetegségek és tünetek	
nem gyakori	hypotensio*, orthostaticus hypotensio*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	székrekedés, szomjúság ^b , hányinger
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nem gyakori	bőrkiütés ^c , urticaria
nem ismert	angiooedema ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
nem gyakori	Csonttörés ^e
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
gyakori	polyuria vagy pollakisuria ^f , húgyúti fertőzés (pyelonephritist és urosepsist jelentettek a forgalomba hozatal követően)
nem gyakori	veseelégtelenség (elsősorban volumen-deplécióval összefüggésben)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	vulvovaginalis candidiasis ^{**·g}
gyakori	balanitis vagy balanoposthitis ^{**·h}
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
gyakori	dyslipidaemia ⁱ , emelkedett haematocrit-érték ^{**·j}
nem gyakori	emelkedett szérum kreatinin ^{**·k} , emelkedett szérum húgysav ^{**·l} , emelkedett szérum kálium ^{**·m} , emelkedett szérum foszfát ⁿ

* volumen-deplécióval összefüggő; lásd 4.4 pont

** lásd 4.4 pont

^a A biztonságossági adatok az egyedi pivotális vizsgálatokból (beleértve a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek; idős betegek [≥ 55-től ≤ 80 éves korig]; emelkedett kardiovaszkuláris kockázatú betegek bevonásával végzett vizsgálatok) a mellékhatások általánosságban azonosak voltak a táblázatban foglalt mellékhatásokkal.

^b Szomjúság tartalmazza: szomjúság, szájszárazság és polydipsia meghatározásait.

^c A bőrkiütés tartalmazza: erythematosus bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés, papularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és vesicularis bőrkiütés meghatározásokat.

^d A kanagliflozinnal a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalaton alapul.

^e Csonttörést 0,7%-ban és 0,6%-ban jelentettek kanagliflozin 100 mg és 300 mg esetén, összehasonlítva placebo esetén jelentett 0,3%-kal. További információért lásd az alábbiakban a csonttöréssel foglalkozó bekezdést.

^f Polyuria vagy pollakisuria tartalmazza: polyuria, pollakisuria, sürgető vizeleti inger, nocturia és megnövekedett vizeletmennyiség meghatározásokat.

^g A vulvovaginális candidiasis tartalmazza: vulvovaginális candidiasis, vulvovaginális gombás fertőzés, vulvovaginitis, vaginális fertőzés, vulvitis és gombás genitális fertőzés meghatározásokat.

^h Balanitis vagy balanoposthitis tartalmazza: balanitis, balanoposthitis, balanitis candida és gombás genitális fertőzések meghatározásokat.

ⁱ A kindulási értékhez képest mért %-os átlagos emelkedések kanagliflozin 100 mg, kanagliflozin 300 mg versus placebo esetén a következők voltak: összkoleszterin 3,4% és 5,2% versus 0,9%; HDL-koleszterin 9,4% és 10,3% versus 4,0%; LDL-koleszterin 5,7% és 9,3% versus 1,3%; nem-HDL-koleszterin 2,2% és 4,4% versus 0,7%; trigliceridek 2,4% és 0,0% versus 7,6%.

^j A haematocrit átlagos változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,4% és 2,5% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,0% a placebo esetén.

^k A kreatinin átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 2,8% és 4,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

^l A vér urea nitrogén átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 17,1% és 18,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 2,7% a placebo esetén.

^m A szérum kálium átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 0,5% és 1,0% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 0,6% a placebo esetén.

ⁿ A szérum foszfát átlagos %-os változása a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest 3,6% és 5,1% volt a kanagliflozin 100 mg és 300 mg, míg 1,5% a placebo esetén.

Válogatott mellékhatások leírása

A volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások

A négy, 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat összesített elemzésekor a volumen-deplécióval összefüggő összes mellékhatás (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio, dehidráció és syncope) gyakorisága 100 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,2%, 300 mg kanagliflozin-kezelés mellett 1,3% és a placebo-kezelés mellett 1,1% volt. A két, aktív-kontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezeléssel összefüggő gyakoriság a komparátorokéhoz hasonló volt.

A kizárólagosan kardiovaszkuláris irányú vizsgálatban, amelyben a betegek általában idősebbek voltak és a diabattesszel összefüggő szövödmények aránya magasabb volt, a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások aránya a 100 mg kanagliflozin mellett 2,8%, a 300 mg kanagliflozin mellett 4,6% és a placebo esetén 1,9% volt.

Ezekkel a mellékhatásokkal összefüggő kockázati tényezők értékelésére nyolc, kontrollos, fázis III, a kanagliflozin mindkét adagjával folytatott vizsgálat nagyobb összesített elemzését (N = 9439) végeztek. Ebben az összesített elemzésben ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága általában magasabb volt kacs-diuretikumokkal kezelt betegek, a vizsgálat megkezdésekor eGFR 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² értékű betegek illetve ≥ 75 éves betegek esetén. A kacs-diuretikumokkal kezelt betegeknek a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 3,2%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,8% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 4,7%-kal. A vizsgálat megkezdésekor eGFR 30 ml/perc/1,73 m² – < 60 ml/perc/1,73 m² vagy CrCl 30 ml/perc < 60 ml/perc értékű betegek esetén a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 4,8%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,1% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal. A 75 éves vagy idősebb betegeknek a gyakoriság a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg-mal 4,9%, a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg-mal 8,7% volt, összevetve a kontroll csoportban észlelt 2,6%-kal (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A kizárólagosan kardiovaszkuláris irányú vizsgálatban és a nagyobb összesített elemzésben nem emelkedett a kanagliflozin-kezelés mellett a volumen-depléció miatt abbahagyott kezelések és a volumen-deplécióval összefüggő súlyos mellékhatások száma.

Hypoglykaemia inzulinhoz vagy inzulin szekréciót fokozó gyógyszerhez kiegészítésként adott kezelés esetén

A hypoglykaemia gyakorisága alacsony (megközelítőleg 4%) volt a kezelési csoportokban, beleértve a placebót is, amikor monoterápiaként vagy kiegészítő kezelésként metforminhoz adták. Amikor a kanagliflozint inzulinhoz adták, hypoglykaemiát 49,3%, 48,2% és 36,8%-ban figyeltek meg a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknek, és súlyos fokú hypoglykaemia 1,8%, 2,7% és 2,5%-ban fordult elő a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknek. Amikor a kanagliflozint egy szulfonilureával végzett kezeléshez adták, hypoglykaemiát 4,1%, 12,5% és 5,8%-ban figyeltek meg a napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal, illetve placebóval kezelt betegeknek (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Gombás genitális fertőzések

Vulvovaginális candidiasist (beleértve a vulvovaginitist és a vulvovaginális gombás fertőzést) jelentettek 100 mg kanagliflozinnal és 300 mg kanagliflozinnal kezelt nőbetegek 10,4%, illetve 11,4%-ánál a placebóval kezelt nőbetegek 3,2%-ához képest. A jelentett vulvovaginális candidiasis többsége a kanagliflozin-kezelés első négy hónapjában fordult elő. A kanagliflozint szedő nőbetegek 2,3%-a tapasztalt egynél több fertőzést. Összességében vulvovaginális candidiasis miatt az összes nőbeteg 0,7%-a hagyta abba a kanagliflozin-kezelést (lásd 4.4 pont).

Candidás balanitist vagy balanoposthitist jelentettek napi egyszeri 100 mg kanagliflozinnal és napi egyszeri 300 mg kanagliflozinnal kezelt férfi betegek 4,2%, illetve 3,7%-ánál a placebóval kezelt férfi betegek 0,6%-ához képest. A kanagliflozint szedő férfi betegek 0,9%-ának volt egynél több fertőzése. Összességében candidás balanitis vagy balanoposthitis miatt a férfi betegek 0,5%-a hagyta abba a

kanagliflozin-kezelést. Ritka esetekben phimosiszt jelentettek, és egyes esetekben circumcisiót végeztek (lásd 4.4 pont).

Húgyúti fertőzések

Húgyúti fertőzéseket gyakrabban jelentettek napi egyszeri kanagliflozin 100 mg és 300 mg esetén (5,9% versus 4,3%), a placebo mellett jelentett 4,0%-hoz képest. A fertőzések többsége enyhe vagy közepes fokú volt, súlyos mellékhatások megjelenésének növekedése nélkül. A kanagliflozin-kezelés folytatása mellett a betegek reagáltak a standard kezelésekre.

Csonttörés

Egy kardiovaszkuláris irányú vizsgálatba bevont 4327, ismert vagy magas kardiovaszkuláris kockázatú beteg esetén a csonttörés gyakorisága 1,6/; 1,6/ és 1,1/100 betegév volt a 100 mg kanagliflozin, a 300 mg kanagliflozin és a placebo expozíciókor, a csonttörés kapcsán megfigyelhető aránytalanság elsősorban a kezelés első 26 hetében alakult ki. Más, kanagliflozinnal végzett, 2-es típusú diabetes irányú vizsgálatokban, melyekbe megközelítőleg 5800 fős, diabetesben szenvedő átlagpopulációt vontak be, nem volt megfigyelhető különbség a csonttörés kockázatában a kontrollhoz képest. A kanagliflozin 104 hetes kezelést követően nem befolyásolta károsan a csont ásványianyag-sűrűségét.

Speciális populációk

Idősek (≥ 65 éves)

Nyolc, placebo-kontrollos és aktív-kontrollos vizsgálat összevont elemzéskor az időskorú betegek biztonságossági profilja általánosságban azonos volt a fiatalabb betegekével. A ≥ 75 éves betegeknek magasabb volt a volumen-deplációval összefüggő mellékhatások (pl. posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio) gyakorisága, 4,9%, 8,7% és 2,6% volt a napi egyszeri 100 mg kanagliflozin, a napi egyszeri 300 mg kanagliflozin-kezelést kapó betegeknek, illetve a kontroll-csoportban. Az eGFR csökkenését (-3,6% és -5,2%) jelentették a 100 mg kanagliflozin és a 300 mg kanagliflozin esetében, a kontroll-csoporthoz (-3,0%) képest (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Metformin

A 2. táblázat szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként mutatja be a metforminnal monoterápiaként kezelt betegeknek jelentkező olyan mellékhatásokat, amelyek nem voltak megfigyelhetőek kanagliflozint kapó betegnél. A gyakorisági kategóriák a metformin alkalmazási előírásában található információkon alapulnak.

2. táblázat: A metformin klinikai vizsgálataiban és forgalomba hozatalát követően jelentett mellékhatások előfordulási gyakorisága

Szervrendszeri kategóriák Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	
nagyon ritka	laktát acidózis, B ₁₂ -vitamin hiány ^a
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	ízérzés zavara
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	gastrointestinalis tünetek ^b
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nagyon ritka	erythema, pruritis, urticaria
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
nagyon ritka	májfunkciós eltérések, hepatitis

^a A hosszantartó metformin-kezelés a B₁₂-vitamin felszívódásának csökkenésével járt, ami nagyon ritkán klinikailag jelentős B₁₂-vitamin-hiányt (pl. megaloblastos anaemiát) eredményezhet.

^b A gastrointestinalis tünetek mint például a hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság leggyakrabban a kezelés kezdetén jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Kanagliflozin

Egészséges alanyoknál az egyszeri, 1600 mg-ig terjedő kanagliflozin adagok, illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél 12 héten át naponta kétszer alkalmazott 300 mg kanagliflozin adag általában jól tolerálható volt.

Metformin

Nem figyeltek meg hypoglykaemiát a metformin hidroklorid 85 g-ig terjedő adagjaival, azonban laktát acidózis előfordult ilyen körülmények között. A metformin jelentős túladagolása vagy az egyidejű kockázatok laktát acidózishoz vezethetnek. A laktát acidózis egy sürgősségi állapot, amit kórházban kell kezelni. A metformin és a laktát eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis.

Terápia

Vokanamet túladagolás esetén a beteg klinikai státuszától függően ésszerű az általános szupportív intézkedések alkalmazása, pl. a fel nem szívódott anyag eltávolítása az emésztőrendszerből, klinikai monitorozás és szükség esetén vizsgálatok végzése. A metformin és a laktát eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis. A kanagliflozin elhanyagolható mértékben volt eltávolítható 4 órás hemodialízissel. Nem várható, hogy a kanagliflozin peritoneális dialízissel dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi, ATC kód: A10BD16.

Hatásmechanizmus

A Vokanamet két antihyperglykaemiás gyógyszert egyesít, melyek eltérő és egymást kiegészítő hatásmechanizmusa javítja a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt: kanagliflozint, ami egy SGLT2 transzporter gátló és a metformin-hidrokloridot, ami a biguanidok csoportjának egyik tagja.

KANAGLIFLOZIN

A proximális renális tubulusokban expresszált SGLT2 transzporter felelős a tubulusokban filtrálódott glükóz reabszorpciójának legnagyobb részéért. A diabetes mellitusban szenvedő betegeknél kimutatták a megemelkedett renális glükóz-reabszorpciót, ami hozzájárulhat a tartósan emelkedett vércukorszintekhez. A kanagliflozin az SGLT2 orálisan aktív inhibitora. Az SGLT2 gátlásával a kanagliflozin csökkenti a filtrálódott glükóz reabszorpcióját, valamint a glükóz renális küszöbértékét (renal threshold for glucose; RT_G), és ezáltal növeli a glükóz vizelettel történő kiválasztódását (UGE), ezzel az inzulintól független mechanizmussal csökkentve az emelkedett vércukorszinteket a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Az SGLT2 gátlással megnövekedett UGE egyúttal ozmotikus diurézishoz, a diuretikus hatás pedig a szisztolés vérnyomás csökkenéséhez vezet. Az UGE-növekedés kalóriavesztést és ezáltal testsúlycsökkenést eredményez, amint azt kimutatták 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél végzett vizsgálatokban.

A kanagliflozin UGE növelő hatása, amely közvetlenül csökkenti a vércukorszintet, független az inzulintól. A kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban vegyes étkezés által kiváltott, a béta-sejt

funkciót értékelő homeosztázis modellben (HOMA béta-sejt) bekövetkező javulást, és javuló béta-sejt inzulin szekréciós választ figyeltek meg.

A fázis III vizsgálatokban napi egyszeri 300 mg kanagliflozin étkezés előtti adagolása a posztprandiális glükózsztint-ingadozás nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, a napi egyszeri 100 mg-os adag esetében megfigyelhető képest. A kanagliflozin 300 mg-os adagjának ezen hatása részben az intestinalis SGLT1 (a belekben található fontos glükóz transzporter) helyi gátlása miatt következhet be, a gyógyszer felszívódását megelőzően, a belekben fellépő átmeneti, magas kanagliflozin koncentrációkkal összefüggésben (a kanagliflozin alacsony potenciálú SGLT1 transzporter inhibitor). A vizsgálatok a kanagliflozin esetében nem mutattak glükóz malabszorpciót.

METFORMIN

A metformin egy vércukorszint-csökkentő hatású biguanid mely csökkenti mind a bazális mind pedig a posztprandiális plazma glükózsztintet. A metformin nem serkenti az inzulinszekréciót ezáltal nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin három mechanizmuson keresztül fejtheti ki hatását:

- a glükoneogenesis és a glikogénolízis gátlásán keresztül a máj glükóztermelésének csökkentésével,
- az izmokban az inzulin-szenzitivitás növelésével javítva a perifériás glükózfelvételt és hasznosítást,
- és a belekben zajló glükózfelszívódás késleltetésével.

A glikogén-szintetázra hatva a metformin serkenti az intracelluláris glikogén-szintézist. A metformin fokozza a GLUT-1 és GLUT-4 membrán glükóz-transzporterek transzport-kapacitását.

Embereknél a vércukorszintre kifejtett hatásától függetlenül a metforminnak kedvező hatásai vannak a lipidanyagcserére. Ezt terápiás dózissal végzett kontrollált közép- vagy hosszú távú klinikai vizsgálatok során mutatták ki: a metformin csökkenti az összkoleszterin-, az LDL-C- és a trigliceridszinteket.

A kanagliflozin farmakodinámiás hatásai

A kanagliflozin egyszeri vagy többszöri orális adagját követően a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél az RT_G dózisfüggő csökkenését és az UGE növekedését figyelték meg. Az RT_G kb. 13 mmol/l kezdő értékétől kiindulva, a 300 mg-os napi adag mellett a 24-órás átlagos RT_G maximális szupressziója kb. 4 mmol/l – 5 mmol/l-t eredményezett 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a fázis I vizsgálatokban, ami a kezelés által indukált hypoglykaemia alacsony kockázatára utal. A fázis I vizsgálatok során, a napi egyszeri 100 mg vagy 300 mg kanagliflozinnal kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő vizsgálati alanyoknál az RT_G csökkenések megnövekedett UGE-t eredményeztek 77 g/nap – 119 g/nap tartományban; a megfigyelt UGE 308 kcal/nap – 476 kcal/nap kalóriavesztésnek felel meg. A 26 hetes adagolási időszak alatt az RT_G csökkenései és az UGE növekedései fennmaradtak a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A napi vizeletvolumen mérsékelt növekedése (általában < 400 ml – 500 ml) volt megfigyelhető, ami a több napi adagolás során mérséklődött. A kanagliflozin átmenetileg fokozta a vizelettel történő húgysav-kiválasztást (az első napon a kiinduláshoz képest 19%-kal emelkedett, majd a 2. napon 6%-ra és a 13. napon 1%-ra mérséklődött). Ehhez a szérum húgysav-koncentrációnak kb. 20%-os tartós csökkenése társult.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A kanagliflozin és a metformin egyidejű alkalmazását metformint önmagában vagy más vércukorszint-csökkentő gyógyszerrel kombináltan kapó, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vizsgálták, akiknek nem volt megfelelő a szénhidrátanyagcsere kontrollja.

Vokanamet-tel nem végeztek klinikai hatásossági vizsgálatokat; mindamellert egészséges alanyoknál kimutatták a Vokanamet és az egyidejűleg, külön tablettákban alkalmazott kanagliflozin és metformin közötti bioekvivalenciát.

KANAGLIFLOZIN

Kilenc, a kanagliflozin szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra gyakorolt hatását értékelő kettős-vak, kontrollós klinikai hatásossági és biztonságossági vizsgálatban összesen 10 285, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg vett részt, beleértve 5151 metforminnal kombinált kanagliflozinnal kezelt beteget. A kanagliflozint kapó betegek rassz szerinti megoszlása a következő volt: 72% fehér, 16% ázsiai, 4% fekete bőrű és 8% egyéb csoportba tartozó. A betegek 16%-a volt hispán. A betegek megközelítőleg 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 59,6 év volt (21 évestől 96 éves tartományban), 3082 beteg életkora volt ≥ 65 év, és 510 betegé volt ≥ 75 év. A testtömegindex (Body Mass Index; BMI) a betegek 58%-ánál volt ≥ 30 kg/m².

Placebo-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint vizsgálták kettős terápiában metforminnal, kettős terápiában egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és egy szulfonilureával, hármas terápiában metforminnal és pioglitazonnal, kiegészítő terápiaként inzulin mellett és monoterápiában (3. táblázat). Általában véve a kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) eredményeket mutatott a placebohoz viszonyítva a szénhidrátanyagcsere kontroll terén, beleértve a glikált hemoglobint (HbA_{1c}), a HbA_{1c} < 7% értéket elérő betegek százalékát, az éhomi vércukorszint (fasting plasma glucose; FPG) vizsgálat megkezdésekor mért értékéhez képest mért változását és az étkezés után 2 órával mért vércukorszintet (postprandial glucose, PPG). Emellett, a placeboval összevetve a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenését figyelték meg.

3. táblázat: Hatásossági eredmények a placebo-kontrollos vizsgálatok alapján^a

Kettős kezelés metforminnal (26 hét)			
	kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,94	7,95	7,96
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,79	-0,94	-0,17
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban	88,7	85,4	86,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-3,7	-4,2	-1,2
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával (26 hét)			
	kanagliflozin + metformin és szulfonilurea		placebo + metformin és szulfonilurea (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,13	8,13	8,12
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,85	-1,06	-0,13
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0

Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	93,5	93,5	90,8
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,1	-2,6	-0,7
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Inzulinhoz hozzáadott kezelés^d (18 hét)			
	kanagliflozin + inzulin		placebo + inzulin (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,33	8,27	8,20
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,63	-0,72	0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	96,9	96,7	97,7
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,8	-2,3	0,1
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (97,5%-os CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glikémiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

^b p<0,001 placeboval összehasonlítva.

^c Nem értelmezhető.

^d Kanagliflozin mint inzulinhoz hozzáadott kiegészítő terápia (egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel vagy azok nélkül).

A fentiekben bemutatott vizsgálatok mellett egy 18 hetes, egy szulfonilureával végzett kettős terápiás alvizsgálatban és egy 26 hetes, metforminnal és pioglitazonnal végzett hármas terápiás vizsgálatban megfigyelt glikémiás hatásossági eredmények általában hasonlóak voltak az egyéb vizsgálatokban megfigyelttel.

Egy dedikált vizsgálat kimutatta, hogy a metforminnal egyidejűleg, kettős terápiában naponta kétszer adott 50 mg és 150 mg kanagliflozin klinikailag és statisztikailag szignifikáns eredményeket hozott a szénhidrátanyagcsere egyensúly terén a placebohoz képest, beleértve a HbA_{1c}-t, a HbA_{1c} < 7% értéket elérő betegek százalékát, a vizsgálat megkezdésekor mért FPG érték változását és a testsúlycsökkenést amint azt a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: Hatásossági eredmények a napi kétszeri adagolású kanagliflozin placebo-kontrollos vizsgálatainak alapján^a

	kanagliflozin		placebo (N=93)
	50 mg naponta kétszer (N=93)	150 mg naponta kétszer (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,63	7,53	7,66
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,45	-0,61	-0,01
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,44 ^b (-0, 637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Testsúly			

A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban	90,59	90,44	90,37
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,8	-3,2	-0,6
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) az utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

^b p<0,001 placeboval összehasonlítva.

^c Nem értelmezhető.

^d p=0,013 placeboval összehasonlítva

Aktív-kontrollos vizsgálatok

A kanagliflozint metforminnal való kettős kezelésként glimepiriddel és metforminnal és egy szulfonilureával hármas kezelésként szitagliptinnel hasonlították össze (5. táblázat). A napi egyszeri kanagliflozin 100 mg kettős kezelésként metforminnal a HbA_{1c} hasonló csökkenését eredményezte a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest, illetve a 300 mg-os adag a HbA_{1c} nagyobb (p<0,05) csökkenését eredményezte a glimepiridhez képest, így igazolva a non-inferioritást. A kanagliflozin napi egyszeri 100 mg-os és a kanagliflozin napi egyszeri 300 mg-os adagjaival kezelt betegek kisebb arányban (5,6%, illetve 4,9%) tapasztaltak legalább egy hypoglykaemiás epizódot/eseményt a kezelés 52 hete alatt a glimepiriddel kezelt csoporttal (34,2%) összehasonlítva. Egy, a kanagliflozin napi egyszeri 300 mg-os adagját metforminnal és egy szulfonilureával hármas terápiában adott szitagliptin 100 mg-os adagjával összehasonlító vizsgálatban a kanagliflozin nem alacsonyabb (p<0,05) és nagyobb mértékű (p<0,05) HbA_{1c}-csökkenést eredményezett, mint a szitagliptin. A kanagliflozin napi egyszeri 300 mg és a szitagliptin 100 mg adagja mellett a hypoglykaemiás epizódok/események incidenciája 40,7%, illetve 43,2% volt. Mind a glimepiriddel, mind a szitagliptinnel összevetve szignifikáns javulás volt továbbá megfigyelhető a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenésében.

5. táblázat: Hatásossági eredmények aktív kontrollos vizsgálatok alapján^a

Kettős kezelés metforminnal glimepiridhez képest (52 hét)			
	kanagliflozin + metformin		glimepirid (titrált) + metformin (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	7,78	7,79	7,83
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-0,82	-0,93	-0,81
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	53,6	60,1	55,8
Testsúly			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	86,8	86,6	86,6
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-4,2	-4,7	1,0
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Hármas kezelés metforminnal és szulfonilureával szitagliptinhez képest (52 hét)			
	kanagliflozin 300 mg + metformin és szulfonilurea (N=377)		szitagliptin 100 mg + metformin és szulfonilurea (N=378)
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag)	8,12		8,13
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-1,03		-0,66
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A
HbA_{1c} < 7% elérő betegek aránya (%)	47,6		35,3

Testsúly		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték (átlag) kg-ban megadva	87,6	89,6
%-os változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest (korrigált átlag)	-2,5	0,3
Különbség a placebohoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A

^a A beválasztás szerinti populáció (intent to treat population) a glikémiás sürgősségi terápia előtti utolsó vizsgálati megfigyelést használva.

^b $p < 0,05$.

^c Nem értelmezhető.

^d $p < 0,001$.

Különleges betegcsoportok

Két, különleges betegcsoportokkal (idős betegek és kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegek vagy olyan betegek akiknél magas a kardiovaszkuláris betegség kockázata) végzett vizsgálatban a kanagliflozint a betegek aktuális, stabil antidiabetikus-kezeléseihez adták (diéta, monoterápia vagy kombinált terápia).

Idős betegek

Összesen 714 olyan ≥ 55 - ≤ 80 éves beteg (227, 65 - < 75 éves beteg és 46, 75 - < 80 éves beteg) vett részt egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 26 hetes vizsgálatban, akiknek az aktuális antidiabetikus kezelése (vércukorszint-csökkentő gyógyszerek és/vagy diéta és testmozgás) nem biztosított kielégítő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt. A HbA_{1c} a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$), -0,57%-os és -0,70%-os változása volt megfigyelhető napi egyszeri 100 mg-os és napi egyszeri 300 mg-os adag mellett a placebohoz képest (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Éhomi plazma glükózsztint

Négy, placebo-kontrollos vizsgálatban a kanagliflozin-kezelést monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a placeboval összehasonlítva a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest csökkentette az FPG-t; a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,2 mmol/l-től -1,9 mmol/l-ig, illetve a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -1,9 mmol/l-től -2,4 mmol/l-ig terjedően. Ezek a csökkenések a kezelés időtartama alatt fennmaradtak, és a kezelés első napját követően közel maximálisak voltak.

Posztprandiális glükózsztint

Vegyes étkezés mellett a kanagliflozin-kezelést monoterápiaként alkalmazva vagy egy vagy két orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerhez hozzáadva, a placebohoz viszonyítva az étkezés előtti vércukorszint-csökkenés és a csökkent posztprandiális glükózsztint ingadozások következtében a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest csökkentette a posztprandiális vércukorszintet, a napi egyszeri kanagliflozin 100 mg alkalmazása mellett -1,5 mmol/l-től -2,7 mmol/l-ig, illetve a napi egyszeri kanagliflozin 300 mg alkalmazása mellett -2,1 mmol/l-től -3,5 mmol/l-ig.

Testsúly

A kanagliflozin 100 mg és 300 mg-os napi egyszeri adagja kettős vagy hármas kiegészítő terápiában metforminnal a testsúly statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte a 26. hétre a placebohoz képest. Két, 52 hetes aktív-kontrollos vizsgálatban, amelyekben a kanagliflozint a glimepiriddel és a szitagliptinnel hasonlították össze, a kanagliflozin metformin mellett kiegészítésként alkalmazva a testsúly tartós és statisztikailag szignifikáns átlagos csökkenését eredményezte, ami a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagja esetén -4,2%, illetve -4,7% volt a glimepirid és a metformin kombinációjával összevetve (1,0%), és a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált napi egyszeri kanagliflozin 300 mg esetén -2,5% volt a metforminnal és egy szulfonilureával kombinált szitagliptinnel összevetve (0,3%).

A metforminnal végzett aktív-kontrollos, kettős terápiás vizsgálatban résztvevő betegek egy alcsoportja (N = 208), akiknél kettős röntgenfoton abszorpciometria (DXA) és hasi komputer tomográfiai (CT) vizsgálatokat végeztek a testösszetétel megállapítására, azt mutatta, hogy a

kanagliflozinnal elért testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be, hasonló mennyiségű visceralis és abdominális subcutan zsírvészítés mellett. Kétszáztizenny (211) beteg vett részt az idős betegek részvételével végzett klinikai vizsgálatból a DXA elemzéssel végzett testösszetétel alvizsgálatban. Ez azt mutatta, hogy a placebohoz képest a kanagliflozinnal összefüggő testsúlycsökkenés kb. kétharmada a zsírtömeg csökkenése miatt következett be. A csontsűrűség nem változott jelentősen a trabecularis és a corticalis régiókban.

Kardiovaszkuláris biztonságosság

A fázis II és fázis III klinikai vizsgálatokban 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 9632 betegnél előre meghatározott interim meta-analízist végeztek az értékelt főbb kardiovaszkuláris események tekintetében, beleértve azt a folyamatban lévő kardiovaszkuláris vizsgálatban részt vevő 4327 beteget is (44,9%), akiknél fennáll a kardiovaszkuláris betegség vagy annak magas kockázata. A kanagliflozin (mindkét adag összevonva) esetén az összetett elsődleges végpont (kardiovaszkuláris halálozás, nem fatális stroke, nem fatális myocardialis infarctus és kórházi ellátást igénylő instabil angina eseményekig eltelő idő) relatív hazárdja a kombinált aktív és placebo komparátorokkal szemben 0,91 (95%-os CI: 0,68; 1,22) volt; ezért a kanagliflozin esetén a komparátorokhoz képest nem volt bizonyíték a kardiovaszkuláris kockázat növekedésére. A relatív hazárdok a 100 mg-os és a 300 mg-os napi egyszeri kanagliflozin adagok esetén hasonlóak voltak.

Vérnyomás

A négy, 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat (N=2313) elemzésében a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagjaival végzett kezelés a szisztolés vérnyomás -3,9 Hgmm-es és -5,3 Hgmm-es átlagos csökkenését eredményezte a placeboval összehasonlítva (-0,1 Hgmm), valamint a diasztolés vérnyomásra gyakorolt kisebb hatást a kanagliflozin 100 mg és 300 mg napi egyszeri adagjai esetén -2,1 Hgmm és -2,5 Hgmm átlagos változás mellett, a placeboval összehasonlítva (-0,3 Hgmm). A szívritmusban nem következett be figyelemre méltó változás.

Betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a $HbA_{1c} > 10\%$ és $\leq 12\%$ közötti

A vizsgálat megkezdésekor $HbA_{1c} > 10\%$ - $\leq 12\%$ értékű, monoterápiában kanagliflozinnal kezelt betegek alvizsgálatában a kanagliflozin 100 mg-os és 300 mg-os napi egyszeri adagjai a HbA_{1c} (placebóra nem korrigált) -2,13%-os illetve -2,56%-os csökkenését eredményezték a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest.

METFORMIN

A prospektív, randomizált (UKPDS) vizsgálat állapította meg az intenzív vércukorszint-kontroll hosszú távú előnyét 2-es típusú diabetes mellitusban. Az önmagában alkalmazott diéta sikertelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek elemzése az alábbiakat mutatta ki:

- a diabetes mellitusszal kapcsolatos bármely komplikáció abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése a metformin csoportban (29,8 esemény/1000 betegév) *versus* az önmagában alkalmazott diéta (43,3 esemény/1000 betegév), $p=0,0023$ és *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápia csoportok. (40,1 esemény/1000 betegév), $p=0,0034$
- a diabetes mellitusszal kapcsolatos bármely mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 7,5 esemény/1000 betegév, diéta önmagában 12,7 esemény/1000 betegév, $p=0,017$
- a teljes mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 13,5 esemény/1000 betegév *versus* diéta önmagában 20,6 esemény/1000 betegév, ($p=0,011$) és *versus* a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápia csoportok: 18,9 esemény/1000 betegév ($p=0,021$)
- a myocardialis infarctus abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése: metformin 11 esemény/1000 betegév, diéta önmagában 18 esemény/1000 betegév, ($p=0,01$).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Vokanamet vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

VOKANAMET

Egészséges alanyokkal végzett bioekvivalencia vizsgálatok alapján a Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, és 150 mg/1000 mg kombinált tablettái bioekvivalensek a kanagliflozin és a metformin megfelelő dózisainak önálló tablettákban történő egyidejű adásával.

A Vokanamet 150 mg/1000 mg étellel együtt való alkalmazása nem eredményezett változást a kanagliflozin összexpozíciójában. Nem volt változás a metformin AUC értékében; mindemellett a metformin átlagos csúcs plazmakoncentrációja 16%-kal csökkent, amikor étellel együtt alkalmazták. A csúcs plazmakoncentráció elérésének késleltetését figyelték meg mindkét komponens esetében (2 óra a kanagliflozin és 1 óra a metformin esetében), nem éhombra adva. Ezek a változások valószínűleg klinikailag nem relevánsak. Ahogy a metformint a gasztrointesztinális mellékhatások incidenciájának csökkentése érdekében étellel együtt javasolt alkalmazni, úgy a metforminnal összefüggő gasztrointesztinális intolerálhatóság csökkentése érdekében javasolt a Vokanamet étellel együtt történő bevétele.

KANAGLIFLOZIN

A kanagliflozin farmakokinetikája alapvetően hasonló az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetén. Egészséges alanyoknak adott egyszeri 100 mg és 300 mg orális adag után a kanagliflozin gyorsan felszívódott, a csúcs plazmakoncentrációt (medián T_{max}) az adag beadása után 1 - 2 órával érte el. A kanagliflozin plazma C_{max} és az AUC 50 mg és 300 mg között a dózissal arányos módon emelkedett. A látszólagos terminális felezési idő ($t_{1/2}$) (a középérték \pm normál szórással megadva) $10,6 \pm 2,13$ óra, illetve $13,1 \pm 3,28$ óra volt 100 mg és 300 mg adag esetén. A 100 mg és 300 mg kanagliflozin napi egyszeri adagolásakor dinamikus egyensúlyi állapot 4 - 5 nap után állt be. A kanagliflozin nem mutat időfüggő farmakokinetikai tulajdonságokat, és a többszöri 100 mg és 300 mg adag alkalmazását követően legfeljebb 36%-ban halmozódik fel a plazmában.

Felszívódás

A kanagliflozin átlagos abszolút orális biohasznosulása kb. 65%. A kanagliflozin magas zsírtartalmú étellel történő együttes adása nem volt hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára, ezért a kanagliflozin bevehető étellel együtt vagy anélkül (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Egészséges alanyoknál a kanagliflozin átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban (V_d) egyszeri intravénás infúziót követően 119 liter volt, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A kanagliflozin erőteljesen kötődik a plazmafehérjékhez (99%), legfőképpen az albuminhoz. A fehérjekötődés független a kanagliflozin plazmakoncentrációjától. A plazmafehérjéhez való kötődés nem módosul jelentősen vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Biotranszformáció

A kanagliflozin legfőbb metabolikus eliminációs útvonala az *O*-glükuronidáció, a kanagliflozint elsősorban az UGT1A9 és az UGT2B4 glükuronidálja két inaktív *O*-glükuronid metabolittá. A kanagliflozin CYP3A4-mediált (oxidatív) metabolizmusa embereknél minimális (kb.7%).

In vitro vizsgálatokban a kanagliflozin a terápiásnál magasabb koncentrációknál nem gátolta a citokróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9-et, és nem indukálta a CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4-et. *In vivo* a CYP3A4-re gyakorolt, klinikailag releváns hatás nem volt megfigyelhető (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Egészséges alanyoknál egyszeri orális [¹⁴C]-kanagliflozin adag alkalmazását követően az alkalmazott radioaktív dózis 41,5%-át, 7,0%-át és 3,2%-át nyerték vissza a székletből kanagliflozinként, hidroxilált metabolitként, illetve *O*-glükuronid metabolitként. A kanagliflozin enterohepatikus körforgása elhanyagolható volt.

Az alkalmazott radioaktív dózisonak kb. 33%-a választódott ki a vizeletben, elsősorban *O*-glükuronid metabolitok formájában (30,5%). A dózis kevesebb mint 1%-a választódott ki változatlanul kanagliflozinként a vizeletben. A kanagliflozin 100 mg és 300 mg adag renális clearance-e az 1,30 ml/perc - 1,55 ml/perc tartományba esett.

A kanagliflozin alacsony clearance-ű hatóanyag, melynek az átlagos szisztémás clearance-e kb. 192 ml/perc egészséges alanyoknál intravénás alkalmazást követően.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Egy egyszeri dózissal végzett nyílt vizsgálat a (CrCl felhasználásával, a Cockcroft-Gault-egyenlet alapján osztályozott) különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén a kanagliflozin 200 mg-jának farmakokinetikáját vizsgálta egészséges vizsgálati alanyokkal összevetve. A vizsgálatban 8 normál veseműködésű (CrCl ≥ 80 ml/perc) alany, 8 enyhe fokú vesekárosodásban (CrCl 50 ml/perc – < 80 ml/perc) szenvedő alany, 8 közepes fokú vesekárosodásban (CrCl 30 ml/perc – < 50 ml/perc) szenvedő alany és 8 súlyos vesekárosodásban (CrCl < 30 ml/perc) szenvedő alany, valamint 8 hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő (end-stage renal disease – ESRD) alany vett részt.

A kanagliflozin C_{max}-értéke az enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén mérsékeltten, sorrendben 13%, 29% és 29%-kal, a hemodializált alanyok esetében azonban nem emelkedett. Egészséges alanyokkal összevetve a kanagliflozin AUC-értéke enyhe, közepes fokú és súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyok esetén sorrendben kb. 17%, 63%, és 50%-kal emelkedett, de hasonló volt az ESRD alanyoknál és az egészséges alanyoknál.

A hemodialízis elhanyagolható mértékben távolította el a kanagliflozint.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Normális májműködésű alanyokkal összevetve a kanagliflozin C_{max} és AUC_∞ értékre vonatkozó geometriai átlag aránya 107%, illetve 110% volt Child-Pugh A stádiumú (enyhe fokú májkárosodás), és 96%, illetve 111% volt Child-Pugh B stádiumú (közepes fokú) alanyoknál a kanagliflozin egyszeri 300 mg-os adagjának alkalmazását követően.

Ezek a különbségek nem tekinthetők klinikailag jelentősnek.

Idősek (≥ 65 éves)

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a kanagliflozin farmakokinetikájára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek

Gyermekkorú betegekkel nem folytattak vizsgálatokat a kanagliflozin farmakokinetikájának jellemzésére.

Egyéb különleges betegcsoportok

Farmakogenetika

Mind az UGT1A9, mind pedig az UGT2B4 genetikai polimorfizmusnak van kitéve. Klinikai adatoknak egy összevont analizisében a kanagliflozin AUC-jének 26%-os és 18%-os növekedését figyelték meg az UGT1A9*1/*3 allélt illetve az UGT2B4*2/*2 allélt hordozóknál. Nem várható, hogy a kanagliflozin expozíciójának ezen növekedései klinikailag relevánsak legyenek. A homozigóta hatás (UGT1A9*3/*3, frekvencia < 0,1%) valószínűleg kifejezettebb, mindazonáltal azt nem vizsgálták.

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nem, rassz/etnikai hovatartozás vagy a testtömegindex nincs klinikailag jelentős hatással a kanagliflozin farmakokinetikájára.

METFORMIN

Felszívódás

Egy metformin-hidroklorid tableta orális dózisát követően a C_{max} körülbelül 2,5 órán belül (T_{max}) alakult ki. Egészséges egyéneknél egy 500 mg-os vagy 850 mg-os metformin-hidroklorid tableta abszolút biohasznosulása körülbelül 50-60%. Egy orális dózist követően a fel nem szívódott, székletből visszanyerhető rész 20-30% volt.

Orális alkalmazást követően a metformin felszívódása telítődést mutat, és nem teljes. Feltételezik, hogy a metformin-felszívódás farmakokinetikája nem lineáris.

A metforminra vonatkozó ajánlott adagokat és adagolási sémákat követve a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja 24-28 óra alatt alakul ki, és értéke általában kisebb, mint 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a C_{max} nem lépte túl az 5 $\mu\text{g/ml}$ értéket, még a maximális dózisoknál sem.

Az étel csökkenti és kismértékben késlelteti a metformin felszívódásának mértékét. Egy 850 mg-os tableta orális alkalmazását követően a plazmakoncentráció csúcsa 40%-kal volt alacsonyabb, az AUC 25%-kal csökkent, és a plazmakoncentráció csúcsának eléréséhez szükséges idő 35 perccel nőtt. Ezen megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin bejut a vörösvértestekbe. A vérre vonatkozó csúcserték alacsonyabb, mint a plazmára vonatkozó csúcs, és ezek körülbelül egyidőben jelentkeznek. A vörösvértestek nagy valószínűséggel egy másodlagos eloszlási kompartmentet képviselnek. Az átlagos eloszlási térfogat (V_d) 63 és 276 l között van.

Biotranszformáció

A metformin változatlan formában választódik ki a vizeletbe. Emberekben metabolitokat nem azonosítottak.

Elimináció

A metformin vese-clearance-e > 400 ml/perc, ami azt jelzi, hogy a metformin-hidroklorid glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval ürül. Egy orális dózist követően a látszólagos, végső eliminációs felezési idő kb. 6,5 óra.

Károsodott vesefunkció esetén a vese clearance a kreatininnel arányosan csökken, és így az eliminációs felezési idő meghosszabbodása a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

Gyermekek

Egyszeri dózisos vizsgálat: egyszeri, 500 mg-os metformin-hidroklorid dózist követően gyermekbetegek az egészséges felnőtteknél megfigyelthez hasonló farmakokinetikai profilt mutattak.

Többszöri dózisos vizsgálat: az adatok egy vizsgálatra korlátozódnak. Gyermekbetegek esetében 7 napig naponta kétszer adott, 500 mg-os ismételt dózisokat követően a csúcs C_{max} és az AUC_{0-t} körülbelül 33%-kal ill. 40%-kal csökkent összehasonlítva 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttekkel, akik 14 napig naponta kétszer 500 mg ismételt dózisokat kaptak. Ennek korlátozott a klinikai jelentősége, mivel az adag a szénhidrátanyagcsere-egyensúly alapján egyénileg titrált.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kanagliflozin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A kanagliflozin nem mutatott a fertilitásra és a korai embrionális fejlődésre gyakorolt hatást patkányokban a maximális ajánlott human adag (maximum recommended human dose; MRHD) expozíciójánál legfeljebb 19-szer nagyobb expozíció mellett.

Egy, patkányokon végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a lábközépcsontok késői csontosodását figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójának 73-szor ill. 19-szer nagyobb szisztémás expozíciójánál. Nem ismert, hogy a késői csontosodás a kanagliflozin, felnőtt patkányokban megfigyelt kalcium homeosztázisra való hatásának tulajdonítható-e.

Egy pre-, illetve posztnatális fejlődési vizsgálatban a vemhesség 6. napjától a szoptatás 20. napjáig a nőstény patkányoknál alkalmazott kanagliflozin a hím és nőstény utódok testsúlyának csökkenését eredményezte az anyaállatnál toxikus > 30 mg/kg/nap adagok mellett (a kanagliflozin maximális ajánlott human adagja [maximum recommended human dose; MRHD] esetén a humán expozíciós szint $\geq 5,9$ -szeresének megfelelő expozíció). Az anyai toxicitás hatása a csökkent testsúlynövekedésre korlátozódott.

A felnőtt patkányokon megfigyelt hatásokkal összevetve fiatal patkányokon a születés 1. napjától a 90. napig alkalmazott kanagliflozinnal végzett vizsgálat nem mutatott megnövekedett érzékenységet. Mindamellet a megfigyelhető hatással még nem rendelkező szintnél (No Observable Effect Level; NOEL) a vesemedence dilatációját figyelték meg a 100 mg-os és 300 mg-os adagok klinikai expozíciójának 2,4-szeres ill. 0,6-szeres expozíciói mellett, és nem fejlődtek teljesen vissza a kb. 1 hónapos gyógyulási periódus alatt. A fiatal patkányoknál észlelt maradandó renális leletek nagy valószínűséggel a fejlődő patkányvese kanagliflozin miatt megnövekedett vizeletmennyiség kezelésének csökkent képességének tulajdonítható, mivel a patkányvese funkcionális kifejlődése 6 hetes korig tart.

Egy kétéves, 10, 30 és 100 mg/kg adaggal végzett vizsgálatban a kanagliflozin hím és nőstény egerekben nem növelte a daganatok előfordulásának gyakoriságát. A legmagasabb, 100 mg/kg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 14-szerese. Hím patkányok esetében a kanagliflozin mindegyik vizsgált adag (10, 30 és 100 mg/kg) esetén növelte a herék Leydig-sejtes daganatainak incidenciáját; a legalacsonyabb, 10 mg/kg-os adag az AUC-expozíció alapján a 300 mg-os klinikai adag legfeljebb 1,5-szerese. Hím és nőstény patkányokban a kanagliflozin nagyobb adagjai (100 mg/kg) növelték a pheochromocytomák és a renális tubuláris daganatok incidenciáját; az AUC-expozíció alapján, pheochromocytomák és renális tubuláris daganatok esetén 30 mg/kg/nap mellett a NOEL a 300 mg-os napi klinikai adag melletti expozíció 4,5-szerese. Preklinikai és klinikai mechanisztikus vizsgálatok alapján a Leydig-sejtes daganatokat, a renális tubuláris daganatokat és a pheochromocytomákat patkány-specifikusnak tekintik. Úgy tűnik, hogy patkányokban a kanagliflozin által indukált renális tubuláris daganatokat és pheochromocytomákat a szénhidrát malabszorpció idézi elő a kanagliflozin a patkányok bélben történő SGLT1 gátlásának következtében; a mechanisztikus klinikai vizsgálatok a maximális ajánlott klinikai adag legfeljebb kétszeresének megfelelő kanagliflozin adagjai mellett emberben nem igazolták a szénhidrát malabszorpciót. A Leydig-sejtes daganatok a luteinizáló hormon (LH) növekedéséhez kapcsolódnak, amely patkányok esetén a Leydig-sejtes daganatok kifejlődésének ismert mechanizmusa. Egy 12 hetes klinikai vizsgálatban a stimulálatlan LH nem növekedett kanagliflozinnal kezelt hím patkányokban.

Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok

azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Környezeti kockázatbecslés: a klinikai alkalmazás során a Vokanamet összetevői közül sem a kanagliflozinnal sem a metforminnal összefüggésben nem jelent környezeti kockázatot.

Kanagliflozin/Metformin

Egy patkányokkal végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban az önmagában adott metformin (300 mg/kg/nap) elmaradó/hiányos csontosodást okozott, míg az önmagában adott kanagliflozinnak (60 mg/kg/nap) nem voltak hatásai. A kanagliflozin/metformin 60/300 mg/kg/nap adagjának alkalmazásakor (a 300/2000 mg dózissal vonatkozó kanagliflozin és metformin klinikai expozíció 11-szeres ill. 13-szoros expozíciói) ezek a hatások kifejezettebbek voltak, mint az önmagában adott metformin esetén.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Hipromellóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

150 mg/1000 mg
Makrogol (3350)
Polivinil-alkohol
Talkum
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos zárással, indukciós gyűrűvel és nedvességkötővel ellátva.

A tartály 20 vagy 60 filmtablettát tartalmaz.

Kiszerelés:

1 x 20 filmtabletta

1 x 60 filmtabletta
180 (3 x 60) filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/918/010 (20 tabletta)
EU/1/14/918/011 (60 tabletta)
EU/1/14/918/012 (180 tabletta)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTON DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta
kanagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

20 filmtabletta
60 filmtabletta
60 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás egységei egyenként nem hozhatók forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta
kanagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

20 filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE (gyűjtőcsomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta
kanagliflozin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 180 filmtabletta (3 db, egyenként 60 tablettát tartalmazó tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta
Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta

kanagliflozin/metformin-hidroklorid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vokanamet és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vokanamet szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vokanamet-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vokanamet-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vokanamet és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Vokanamet két különböző összetevőt tartalmaz, ezeket kanagliflozinnak és metforminnak hívják. Ez a két összetevő együtt, egymástól eltérő módon csökkenti a vércukorszintet 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtt betegeknél.

Ezt a gyógyszert alkalmazzák önmagában vagy együtt más, az Ön 2-es típusú cukorbetegsége kezelésére szolgáló gyógyszerekkel (mint pl. inzulinnal, DPP-4 gátlóval [pl. szitagliptin, szaxagliptin vagy linagliptin], egy szulfonilureával [pl. glimepirid vagy glipizid] vagy pioglitazonnal), melyek csökkentik a vércukorszintet. Lehet, hogy ezek közül a gyógyszerek közül már egyet vagy többet is szed a 2-es típusú cukorbetegsége kezelésére. A Vokanamet-et akkor alkalmazzák, ha az Ön vércukorszintjét nem lehet jól beállítani önmagában adott metforminnal vagy más, a diabétesz kezelésre szolgáló gyógyszerrel együtt. Ha Ön már kanagliflozint és metformint is szed különálló tabletták formájában, a Vokanamet egy tablettával helyettesítheti ezeket a tablettákat.

Fontos, hogy továbbra is betartsa kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és a testmozgásra vonatkozó tanácsokat.

Mit nevezünk 2-es típusú diabétesznek?

A 2-es típusú diabétesz egy olyan betegség, amikor a szervezet nem termel elég inzulint vagy nem képes az általa megfelelő mennyiségben termelt inzulin felhasználására. Túl sok cukor is termelődhet

a szervezetében. Ilyenkor magas vércukorszint (glükózsint) alakul ki. Ez az állapot súlyos egészségügyi következményekhez vezethet, mint a szívbetegség, vesebetegség, vakság és amputáció.

2. Tudnivalók a Vokanamet szedése előtt

Ne szedje a Vokanamet-et:

- ha allergiás a kanagliflozinra, a metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha vesebetegségben vagy májbetegségben szenved,
- ha súlyos fertőzése van,
- ha szervezete sok vizet veszít (kiszáradás), például hosszan tartó vagy súlyos hasmenés miatt vagy mert egymás után többször hányt,
- ha diabéteszes prekómája volt,
- ha Önnek „diabéteszes ketoacidózisnak” nevezett betegsége van (ez a cukorbetegség szövődménye magas vércukorral, gyors súlyvesztéssel, émelygéssel [hányingerrel] vagy hányással),
- ha nemrégiben szívrohama vagy súlyos vérkeringési zavara volt, például „sokk”, vagy nehézlégzése van,
- ha nagy mennyiségű alkoholt iszik (akár minden nap, akár csak alkalmanként),
- ha nemrégiben szívelégtelensége volt vagy jelenleg szívelégtelensége van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ennek a gyógyszernek a szedése előtt és a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- arról, hogy mit tehet Ön a kiszáradás megelőzése érdekében.
- ha 1-es típusú cukorbetegsége van (amikor a szervezete egyáltalán nem termel inzulint). A Vokanamet-et nem szabad alkalmazni ilyen állapot kezelésére.
- ha Ön gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságot, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álmoságot vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fém íz érez a szájában, vagy megváltozik a vizelete vagy a verejtéke szaga, azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórházba. Ezek a tünetek a „diabéteszes ketoacidózis” jelei lehetnek, egy olyan problémáé, ami a cukorbetegségben, a vizeletében vagy a vérben található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki, amit vizsgálatokkal lehet kimutatni. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának a kockázata magasabb lehet tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, kiszáradás, az inzulin adagjának hirtelen csökkentése vagy egy nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulinszükséglet következtében.
- ha kórtörténetében súlyos szívbetegség szerepel, vagy ha szélütése volt.
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek csökkentik a vérnyomását (vérnyomáscsökkentők), és a kórtörténetében alacsony vérnyomás betegség szerepel (hipotenzió). További információkat alább, az „Egyéb gyógyszerek és a Vokanamet” részben talál.

Veseműködés

Ennek a gyógyszer szedése előtt és alatt vérvizsgálattal fogják ellenőrizni a veseműködését.

Mellékhatások figyelése

A laktát acidózis egy sürgősségi állapot, amit kórházban kell kezelni. Amennyiben Ön a laktát acidózis bármelyik tünetét észleli, beleértve: hányinger, hányás, hasi fájdalom, nagyfokú gyengeség, izomgörcsök, váratlan testsúlyvesztés, szapora légzés, hidegérzet vagy kellemetlen közérzet, **azonnal hagyja abba a Vokanamet szedését, és mielőbb forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat.** Lásd 4. pont.

Műtéti beavatkozások és röntgenvizsgálat

Mondja el kezelőorvosának, hogy Vokanamet-et szed, ha az alábbiakra kerül sor:

- műtéti beavatkozás, gerincközei (spinális vagy epidurális) érzéstelenítés alkalmazásával. Szükség lehet arra, hogy a műtétet megelőző és az azt követő néhány napon a Vokanamet szedését abbahagyja.
- röntgenvizsgálatot végeznek és kontrasztanyagot tartalmazó injekciót fog kapni. A Vokanamet szedését abba kell hagynia a vizsgálatot megelőzően, vagy a röntgenvizsgálat végzésekor és a vizsgálatot követő további 2 napig. Mielőtt újra elkezdni szedni a Vokanamet-et, az Ön veseműködését ellenőrizni kell.

Kezelőorvosa el fogja dönteni, ha Önnek bármilyen más, vércukorszint-csökkentő kezelésre van szüksége, amikor abbahagyja a Vokanamet szedését. Nagyon fontos, hogy pontosan kövesse kezelőorvosa utasításait.

Vizeletcukor

A kanagliflozin hatása miatt a gyógyszer szedésének ideje alatt a vizelet cukorvizsgálatának eredménye pozitív lesz.

Gyermekek és serdülők

A Vokanamet nem javasolt 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Vokanamet

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a gyógyszer befolyásolhatja számos más gyógyszer hatását. Más gyógyszerek is befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását.

Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket alkalmazza:

- akár inzulint vagy egy szulfonilureát (mint glimepirid vagy glipizid) diabétesz kezelésére – lehet, hogy kezelőorvosa csökkenteni akarja ezeknek az adagját, hogy megelőzze a túl alacsony vércukorszint kialakulását (hipoglikémia).
- ha olyan gyógyszert szed, ami csökkenti a vérnyomását (vérnyomáscsökkentők), ide értve a diuretikumokat (olyan gyógyszer, ami kiüríti a vizet a szervezetből, vízhajtónak is nevezik), mivel ez a gyógyszer is csökkentheti a vérnyomását a szervezet felesleges víztartalmának eltávolításával. A szervezet túlságosan sok folyadékvesztését jelző lehetséges tünetek felsorolását alább, a „Kiszáradás” részben találja.
- lyukaslevelű orbáncfű (depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény),
- karbamazepin, fenitoin, vagy fenobarbital (görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek),
- efavirenz vagy ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszerek),
- rifampicin (tuberkulózis kezelésre használt antibiotikum),
- kolesztiramin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére használt gyógyszer). Lásd 3. „Hogyan kell szedni ezt a gyógyszert” pontot.
- digoxin vagy digitoxin (bizonyos szívbetegségek kezelésére használt gyógyszerek). Szükség lehet a vér digoxin vagy digitoxin szintjének ellenőrzésére, ha Vokanamet-et szed.
- dabigatrán (vérhígító gyógyszer, csökkenti a vérrögképződés kockázatát),
- alkoholt tartalmazó gyógyszerek. Lásd „Vokanamet egyidejű bevétele alkohollal”.
- jódzott kontrasztanyag (röntgenvizsgálatkor használt gyógyszerek). Lásd „Műtéti beavatkozások és röntgenvizsgálat”.
- cimetidin (gyomor panaszok kezelésére),
- kortikoszteroidok (számos különböző állapot kezelésére, például súlyos bőrgyulladás vagy asztma kezelésére) szájon át, injekció vagy belelegezés útján alkalmazva,
- béta-2 agonisták (például szalbutamol vagy terbutalin) az asztma kezelésére.

A Vokanamet egyidejű bevétele alkohollal

A gyógyszer szedése közben kerülje az alkohol fogyasztást, beleértve az alkoholt tartalmazó gyógyszereket is. Erre azért van szükség, mert a túl sok alkohol fogyasztás fokozza a vérben a tejsav kialakulás kockázatát (tejsavas acidózis). Ennek nagyobb a valószínűsége éhezés, hiányos táplálkozás vagy májbetegség esetén. Lásd „Mellékhatások figyelése” és a 4. pont.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Vokanamet egyik összetevője, a kanagliflozin alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Amint megtudja, hogy terhes, azonnal beszéljen kezelőorvosával arról, hogy Vokanamet szedése nélkül mi a terhessége alatti vércukorszint beállítás legjobb módja.

Ha szoptat, nem szedheti ezt a gyógyszert. Beszéljen kezelőorvosával, hogy ennek a gyógyszernek a szedését vagy a szoptatást kell-e abbahagynia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vokanamet nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz, eszközök és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Vokanamet és az egyéb, diabétesz kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint a szulfonilureák (például glimepirid vagy glipizid) vagy az inzulin együttes alkalmazása okozhat túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémia). A hipoglikémia tünetei lehetnek: homályos látás, bizsergő ajkak, remegés, verejtékezés, sápadtság, hangulatváltozás, szorongás vagy zavartság. Ezek befolyásolhatják az Ön a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz, eszközök és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha az alacsony vércukorszint bármely tünetét észleli.

3. Hogyan kell szedni a Vokanamet-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie?

- A Vokanamet adagja naponta kétszer egy tablettá.
- Az Ön által szedett Vokanamet mennyisége a betegségétől és attól függően változik, hogy mennyi kanagliflozinra és metforminra van szüksége a vércukorszint beállításához.
- Kezelőorvosa az Önnek megfelelő hatáserősséget fogja felírni.

A gyógyszer szedése

- A tablettát egészben, legalább fél pohár vízzel nyelje le.
- A tablettáját étellel együtt javasolt bevenni. Így csökken a gyomorműködés zavarának kockázata.
- Próbálja meg azonos napszakban bevenni. Ez segíthet Önnek, hogy eszébe jusson bevenni.
- Ha kezelőorvosa a kanagliflozint és epesavkötőt, például kolesztiramint (a vér koleszterinszintjét csökkentő gyógyszer) ír fel Önnek, a kanagliflozint az epesavkötő bevétele előtt legalább 1 órával vagy azt követően 4 - 6 órával kell bevennie.

Lehet, hogy kezelőorvosa más vércukorszintet csökkentő gyógyszerrel együtt írja fel Önnek a Vokanamet-et. Ne felejtse el figyelni arra, hogy az egészsége szempontjából legjobb eredmény elérése érdekében minden gyógyszerét a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően vegye be.

Diéta és testmozgás

A cukorbetegség kézbe tartása érdekében továbbra is követnie kell kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által adott, a diétára és testmozgásra vonatkozó tanácsait. Különösen fontos, hogy ha diabéteszes testsúlycsökkentő étrendet folytat, azt továbbra is tartsa be, amíg ezt a gyógyszert szedi.

Ha az előírtnál több Vokanamet-et vett be

Ha az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni a Vokanamet-et

- Ha elfelejt egy adagot bevenni, amint eszébe jut, vegye be. Azonban, ha közel van a következő adag bevételének az ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adag gyógyszert a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Vokanamet szedését

Ha abbahagyja a gyógyszer szedését, vérében a vércukorszint emelkedhet. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy előbb beszélt volna kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal hagyja abba a Vokanamet szedését, és mielőbb forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Laktát acidózis (nagyon ritka, 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- túl sok tejsav az Ön vérében (tejsavas acidózis). Ez gyakrabban fordul elő vesebetegségben szenvedőknél. A laktát acidózist kiválthatja túlzott alkoholfogyasztás és hosszan tartó éhezés is. A laktát acidózis lehetséges tünetei a következők:
 - émelygés (hányinger) vagy hányás,
 - hasi fájdalom,
 - nagyfokú gyengeség,
 - izomgörcsök,
 - váratlan testsúlyvesztés,
 - szapora légzés,
 - hidegérzet vagy kellemetlen közérzet.

Azonnal hagyja abba a Vokanamet szedését és mielőbb forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Kiszáradás (nem gyakori, 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- túl sok folyadék elvesztése a szervezetből (dehidráció). Ez gyakrabban fordul elő idősebb betegeknél (75 éves vagy idősebb), vesebetegségben szenvedőknél és akik vízhajtót (diuretikumot) szednek. A kiszáradás lehetséges tünetei a következők:
 - szédülés vagy kábtság érzése,
 - felálláskor jelentkező gyengeség, szédülés vagy ájulás,
 - nagyon száraz vagy összeragadó száj, kifejezett szomjúságérzés,
 - nagyfokú gyengeség vagy fáradtság érzése,
 - kevés vizelet ürítése vagy egyáltalán nincs vizeletürítés,
 - gyors szívverés.

Azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórházba, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

diabéteszes ketoacidózis (ritka, 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Ezek a diabéteszes ketoacidózis tünetei (lásd még 2. pont, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”):

- vizeletében vagy vérében magasabb a „ketontestek” szintje,
- gyors fogyás,
- hányinger vagy hányás,
- hasi fájdalom,
- túlzott szomjúság,
- gyors és mély légzés,
- zavartság,

- szokatlan álmoság vagy fáradtság,
- édeskés szagúvá vált lehelet, édes vagy fém íz a szájában, vagy a vizelete vagy a verejtéke szagának megváltozása.

Ez a vércukorszinttől függetlenül is kialakulhat. Az orvos dönthet úgy, hogy átmenetileg vagy végleg leállítja a Vokanamet-kezelést.

Mielőbb mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Hipoglikémia (nagyon gyakori, 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet).

- alacsony vércukorszint (hipoglikémia) – ha ezt a gyógyszert inzulinnal vagy egy szulfonilureával (például glimepirid vagy glipizid) együtt szedi.
Az alacsony vércukorszint lehetséges jelei a következők:
 - homályos látás,
 - bizsergő ajkak,
 - remegés, verejtékezés, sápadtság,
 - hangulatváltozás, szorongás vagy zavartság.

Kezelőorvosa elmondja Önnek, miként kezelje az alacsony vércukorszintet, és mit tegyen, ha a fenti jelek bármelyikét észleli.

További mellékhatások a kanagliflozin önálló alkalmazásakor:

Nagyon gyakori

- a hüvely gombás fertőzése.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- kiütés vagy vörösség a hímvesszőn vagy a fitymán (gombás fertőzés),
- húgyúti fertőzések,
- vizelési szokások változása (beleértve a gyakoribb vagy nagyobb mennyiségű vizeletürítést, sürgős vizeletürítési ingert, éjszakai vizeletürítési ingert),
- székrekedés,
- szomjúságérzés,
- émelygés (hányinger),
- vérvizsgálatok a vérzsír (koleszterin) változását valamint a vörösvértestek mennyiségének (hematokrit) emelkedését mutathatják.

Nem gyakori

- bőrkiütés vagy bőrvörösség - ez lehet viszkető, és ide tartoznak a kiemelkedő dudorok, váladékkozás vagy hólyagok,
- csalánkiütés,
- vérvizsgálatok a veseműködés változását (kreatinin vagy húgysav értékek emelkedése) vagy a káliumszint emelkedését mutathatják,
- vérvizsgálatok a vér foszfát szintjének emelkedését mutathatják,
- csonttörés
- veseelégtelenség (elsősorban az szervezetéből történő, túl nagy mennyiségű folyadék elvesztése következtében).

Nem ismert

- súlyos allergiás reakció (előfordulhat az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata, ami légzési vagy nyelési nehézségekhez vezethet).

További mellékhatások a metformin önálló alkalmazásakor, ezeket kanagliflozinnal összefüggésben nem figyelték meg:

- nagyon gyakori: émelygés (hányinger) vagy hányás, hasmenés, hasi fájdalom, étvágytalanság,
- gyakori: fém íz a szájban (ízérzés zavara),
- nagyon ritka: csökkent B₁₂-vitaminszint a vérben (okozhat vérszegénységet (vörösvértestek alacsony száma a vérben), a májfunkciós vizsgálatok eredményeinek kóros eltérései, májgyulladás (ez egy májbetegség), és viszketés).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vokanamet-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP / Felhasználható) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ne használja a Vokanamet-et, ha a csomagolás sérült vagy rongálás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vokanamet

- A készítmény hatóanyagai a kanagliflozin és a metformin-hidroklorid.
 - 50 mg kanagliflozinnak megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
 - 50 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
 - 150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 850 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
 - 150 mg kanagliflozinnek megfelelő kanagliflozin-hemihidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - tablettamag: mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát.
 - filmbevonat:
 - 50 mg/850 mg-os tabletták: makrogol (3350), polivinil-alkohol, talkum, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172).
 - 50 mg/1000 mg-os tabletták: makrogol (3350), polivinil-alkohol, talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172).
 - 150 mg/850 mg-os tabletták: makrogol (3350), polivinil-alkohol, talkum, titán-dioxid (E171) és sárga vas-oxid (E172).
 - 150 mg/1000 mg-os tabletták: makrogol (3350), polivinil-alkohol, talkum, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172).

Milyen a Vokanamet külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- Vokanamet 50 mg/850 mg filmtabletta (tabletta): rózsaszín, kapszula alakú, kb. 20 mm hosszú, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „358” mélynyomással.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg filmtabletta (tabletta): bézs színű, kapszula alakú, kb. 21 mm hosszú, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „551” mélynyomással.

- Vokanamet 150 mg/850 mg filmtabletta (tabletta): világos sárga, kapszula alakú, kb. 21 mm hosszú, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „418” mélynyomással.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg filmtabletta (tabletta): bíbor színű, kapszula alakú, kb. 22 mm hosszú, egyik oldalán „CM”, a másik oldalán „611” mélynyomással.

A Vokanamet nagy sűrűségű polietilén (HDPE), gyermekbiztos zárással ellátott tartályban kapható. Kiszerezések: 20, 60 vagy 180 tablettát tartalmazó (3 db 60 tablettát tartalmazó tartály) csomagolásokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

A gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
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

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

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

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

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.