

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety  
Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety  
Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety  
Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje canagliflozinum 50 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum, a metformini hydrochloridum 850 mg.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje canagliflozinum 50 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum, a metformini hydrochloridum 1000 mg.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje canagliflozinum 150 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum, a metformini hydrochloridum 850 mg.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje canagliflozinum 150 mg ve formě canagliflozinum hemihydricum, a metformini hydrochloridum 1000 mg.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

#### Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety

Růžová potahovaná tableta s okamžitým uvolňováním ve tvaru tobolky o délce 20 mm s vyraženým „CM“ na jedné straně a „358“ na druhé straně.

#### Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety

Béžová potahovaná tableta s okamžitým uvolňováním ve tvaru tobolky o délce 21 mm s vyraženým „CM“ na jedné straně a „551“ na druhé straně.

#### Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety

Světle žlutá potahovaná tableta s okamžitým uvolňováním ve tvaru tobolky o délce 21 mm s vyraženým „CM“ na jedné straně a „418“ na druhé straně.

#### Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety

Fialová potahovaná tableta s okamžitým uvolňováním ve tvaru tobolky o délce 22 mm s vyraženým „CM“ na jedné straně a „611“ na druhé straně.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Vokanamet je indikován k léčbě dospělých s diabetes mellitus typu 2 jako doplněk diety a cvičení:

- u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně upravena maximální snášenou dávkou samotného metforminu,
- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě diabetu u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně upravena metforminem a těmito léčivými přípravky
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací kanagliflozinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

Ohledně výsledků studií týkajících se kombinovaných terapií, vlivu na úpravu glykemie a na kardiovaskulární příhody a ohledně studovaných populací, viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

#### Dávkování

*Dospělí s normální funkcí ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR]  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

Dávku přípravku Vokanamet ke snižování hladiny glukózy je třeba stanovovat individuálně s ohledem na pacientův současný režim léčby a na účinnost a snášenlivost přípravku; užívat doporučenou denní perorální dávku 100 mg nebo 300 mg kanagliflozinu bez překročení maximální doporučené denní perorální dávky metforminu.

*U pacientů, u nichž ani maximální povolená dávka metforminu nezajišťuje dostatečnou kontrolu glykemie*

U pacientů, u nichž metformin nezajišťuje dostatečnou kontrolu glykemie, je počáteční doporučená dávka přípravku Vokanamet 50 mg kanagliflozinu dvakrát denně s metforminem v dávce, kterou pacient v současnosti užívá nebo v nejbližší terapeuticky vhodné dávce. U pacientů tolerujících dávku přípravku Vokanamet 50 mg kanagliflozinu, a u nichž je zapotřebí zpřísněná kontrola glykemie, lze dávku přípravku Vokanamet zvýšit na 150 mg kanagliflozinu dvakrát denně (viz dále bod 4.4).

### U pacientů, kteří na Vokanamet přecházejí z kombinace samostatných tablet kanagliflozinu a metforminu

U pacientů, kteří na Vokanamet přecházejí z kombinace samostatných tablet kanagliflozinu a metforminu, je třeba léčbu započít s celkovou denní dávkou kanagliflozinu a metforminu, kterou již užívají, případně u metforminu s nejbližší terapeuticky vhodnou dávkou.

Předtím, než je pacient převeden na Vokanamet, je třeba zvážit titraci dávky kanagliflozinu (přidanou k optimální dávce metforminu).

U pacientů, kteří tolerují Vokanamet obsahující 50 mg kanagliflozinu a u nichž je zapotřebí zpřísněná kontrola glykemie, lze zvážit zvýšení dávky na sílu přípravku Vokanamet obsahujícího 150 mg kanagliflozinu.

Opatrnost je třeba při zvýšení dávky přípravku Vokanamet s obsahem kanagliflozinu 50 mg až 150 mg u pacientů ve věku  $\geq 75$  let, u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním anebo u jiných pacientů, pro které úvodní diuréza indukovaná kanagliflozinem představuje riziko (viz bod 4.4). U pacientů s prokázanou objemovou deplecí se před zahájením léčby přípravkem Vokanamet doporučuje korekce tohoto stavu (viz bod 4.4).

Používá-li se kanagliflozin jako přídatná léčba s inzulinem nebo inzulínovým sekretagogem (např. sulfonylureou), lze zvážit nižší dávku inzulínu nebo inzulínového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz body 4.5 a 4.8).

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

Jelikož je metformin eliminován částečně ledvinami a u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, je třeba s rostoucím věkem pacienta vyšší opatrnosti při užívání přípravku Vokanamet. Jako součást prevence laktátové acidózy vyvolané metforminem je třeba zejména u starších pacientů pravidelně kontrolovat funkci ledvin. Je třeba zvážit riziko objemové deplece, které je s užíváním kanagliflozinu spojené (viz body 4.3 a 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Odhadovaná rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresu poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2–3 denních dávek. Před zvážením léčby metforminem u pacientů s  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Vokanamet, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

eGFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Metformin	Kanagliflozin
60-89	Maximální denní dávka je 3000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Maximální celková denní dávka je 300 mg.

45-59	Maximální denní dávka je 2000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Kanagliflozin není možné nasazovat. Pacienti tolerující kanagliflozin mohou pokračovat v užívání v celkové denní dávce 100 mg.
30-44	Maximální denní dávka je 1000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Kanagliflozin se nesmí používat.
< 30	Metformin je kontraindikován.	Kanagliflozin nebyl u těžké poruchy funkce ledvin studován.

#### *Porucha funkce jater*

Vokanamet obsahuje metformin a proto se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2). U těchto pacientů nejsou s přípravkem Vokanamet žádné klinické zkušenosti.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

##### Perorální podání

Vokanamet se užívá perorálně dvakrát denně s jídlem, čímž se snižují nežádoucí gastrointestinální účinky vyvolávané metforminem. Tablety se polykají celé.

V případě vynechání dávky je třeba, aby si ji pacient vzal, jakmile si vzpomene, pokud se neblíží čas pro další dávku; v takovém případě pacient dávku vynechá a vezme si ji v další pravidelnou dobu.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- Diabetické prekoma;
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min) (viz body 4.2 a 4.4);
- Akutní stavy, které mohou ovlivnit funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok (viz bod 4.4);
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit hypoxii tkání, například: srdeční nebo respirační selhání, nedávno prodělaný infarkt myokardu, šok;
- Porucha funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus (viz body 4.2 a 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómátem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Riziko laktátové acidózy se musí zvážit v případě nespecifických příznaků, jako jsou svalové křeče s poruchami trávení, bolesti břicha a závažná astenie.

### Renální funkce

Před zahájením léčby je třeba stanovit hodnotu eGFR a poté ji v pravidelných intervalech sledovat (viz bod 4.2).

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

U starších pacientů je snížení funkce ledvin časté a asymptomatické. Zvláštní pozornost je třeba v situacích, které by mohly zhoršit funkci ledvin, například zahájení léčby antihypertenzivy nebo diuretiky a při zahájení léčby nesteroidními antiflogistiky (NSAID).

Účinnost kanagliflozinu je závislá na funkci ledvin a snižuje se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

U pacientů s hodnotami eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl < 60 ml/min byl hlášen vyšší výskyt nežádoucích účinků s objemovou deplecí (např. posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze), a to především u dávky 300 mg. Kromě toho bylo u těchto pacientů hlášeno více případů zvýšené hladiny draslíku a větší zvýšení sérového kreatininu a dusíku močoviny v krvi (BUN) (viz bod 4.8).

Proto je nutné dávku kanagliflozinu omezit na 100 mg denně u pacientů s hodnotami eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl < 60 ml/min a kanagliflozin nepodávat pacientům s eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl < 45 ml/min (viz bod 4.2). Kanagliflozin nebyl studován u těžké poruchy funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl < 30 ml/min) nebo u ESRD.

### Podávání jodových kontrastních látek

Intravaskulární podání jodových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

## Operace

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

## Užívání u pacientů s rizikem nežádoucích účinků spojených s objemovou deplecí

Vzhledem k mechanismu účinku kanagliflozin indukuje osmotickou diurézu zvýšením exkrece glukózy močí (UGE = urinary glucose excretion), což může snižovat intravaskulární objem a snižovat krevní tlak (viz bod 5.1). V placebem kontrolovaných klinických studiích s kanagliflozinem byly nežádoucí účinky spojené s objemovou deplecí (např. posturální závrať, ortostatická hypotenze nebo hypotenze) pozorovány častěji u dávky 300 mg a vyskytovaly se častěji v prvních třech měsících léčby (viz bod 4.8).

Opatrnost se vyžaduje u pacientů, u kterých by mohl pokles krevního tlaku vyvolaný kanagliflozinem představovat riziko, např. u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním, pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pacientů s hypotenzí v anamnéze léčených anihypertenzivou, pacientů užívajících diuretika nebo u starších pacientů (≥ 65 věku) (viz body 4.2 a 4.8).

Během prvních 6 týdnů léčby kanagliflozinem byla většinou pozorována malá průměrná snížení eGFR, z důvodu objemové deplece. U pacientů citlivých k většímu snížení intravaskulárního objemu, jak je popsáno výše, byla někdy pozorována vyšší snížení eGFR (> 30 %), která se postupně zlepšila a zřídka vedla k přerušení léčby kanagliflozinem (viz bod 4.8).

Pacienty je nutno poučit, aby hlásili příznaky deplece objemu. Kanagliflozin není doporučen u pacientů užívajících kličková diuretika (viz bod 4.5) nebo s deplecí objemu např. kvůli akutnímu onemocnění (jako je například gastrointestinální onemocnění).

U pacientů léčených kanagliflozinem se v případě situací, které mohou vést k objemové depleci (jako např. onemocnění gastrointestinálního traktu), doporučuje pečlivé monitorování stavu objemu (např. fyzikální vyšetření, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně testů funkce ledvin) a sérových elektrolytů. U pacientů, u kterých vznikne objemová deplece, lze uvážit dočasné přerušování léčby kanagliflozinem, dokud se deplece neupraví. Dojde-li k přerušování podávání, je nutno zvážit častější monitorování glukózy.

## Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně kanagliflozinu, byly hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), a to včetně fatálních a život ohrožujících stavů. V řadě těchto hlášení byly projevy atypické, doprovázené pouze mírně zvýšenou glykemií pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda se DKA objeví s větší pravděpodobností u vyšších dávek kanagliflozinu.

Riziko diabetické ketoacidózy musí být zváženo v případě nespecifických příznaků, jako je nauzea, zvracení, nechutenství, bolesti břicha, nadměrná žížeň, ztížené dýchání, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost. V případě, že se takové příznaky objeví, je nutné pacienty okamžitě vyšetřit na ketoacidózu bez ohledu na hladiny glukózy v krvi.

U pacientů s podezřením na DKA nebo potvrzenou DKA je nutné léčbu inhibitory SGLT2 okamžitě ukončit.

Léčba inhibitory SGLT2 má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkého chirurgického výkonu nebo závažného akutního zdravotního stavu. V obou případech lze po stabilizaci stavu pacienta léčbu inhibitory SGLT2 znovu zahájit.

Před zahájením léčby kanagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze.

Mezi pacienty se zvýšeným rizikem DKA patří pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk (např. pacienti s diabetem 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu nebo pacienti s latentním autoimunním diabetem u dospělých (LADA) nebo pacienti s pankreatitidou v anamnéze), pacienti se zdravotními stavy, které vedou k omezenému příjmu potravy nebo těžké dehydrataci, pacienti se sníženými dávkami inzulínu a pacienti, kteří vyžadují vyšší dávky inzulínu z důvodu akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo nadměrné konzumace alkoholu. U těchto pacientů je třeba podávat inhibitory SGLT2 s opatrností.

Pokud nebyl zjištěn a odstraněn jiný zjevný precipitační faktor DKA, obnovení léčby inhibitory SGLT2 se u pacientů, u kterých se během předchozí léčby inhibitory SGLT2 objevila DKA, nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u pacientů s diabetem 1. typu nebyla dosud stanovena a kanagliflozin se nesmí používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Omezené údaje z klinických studií naznačují, že DKA se u pacientů s diabetem 1. typu léčených inhibitory SGLT2 vyskytuje s frekvencí „časté“.

#### Amputace v oblasti dolní končetiny

V dlouhodobých klinických studiích kanagliflozinu u diabetických pacientů typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby bylo u pacientů léčených kanagliflozinem pozorováno přibližně dvojnásobné zvýšení rizika amputace v oblasti dolní končetiny (primárně prstu na noze a části chodidla) (viz bod 4.8). Jelikož základní mechanismus nebyl zjištěn, nejsou rizikové faktory amputace, kromě obecných rizikových faktorů, známy.

Před nasazením přípravku Vokanamet zvažte faktory z pacientovy anamnézy, které mohou zvýšit riziko amputace. Jako preventivní opatření je nutno zvážit pečlivé sledování pacientů s vyšším rizikem vedoucím k amputaci a poučení pacientů o významu rutinní preventivní péče o nohy a dodržování odpovídající hydratace. U pacientů, u kterých dojde k příhodám, které mohou předcházet amputacím, jako jsou kožní vředy, infekce, osteomyelitida nebo gangréna na dolních končetinách, je rovněž nutno zvážit ukončení léčby přípravkem Vokanamet.

#### Zvýšení hematokritu

Během léčby kanagliflozinem bylo pozorováno zvýšení hematokritu (viz bod 4.8), a proto je u pacientů s již zvýšeným hematokritem nutné pečlivé sledování.

#### Starší pacienti ( $\geq 65$ věku)

U starších pacientů může existovat vyšší riziko deplece objemu, mohou být častěji léčeni diuretiky a mít poruchu funkce ledvin. U pacientů ve věku  $\geq 75$  let byl hlášen častější výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (např. posturální závratí, ortostatické hypotenze, hypotenze). Dále byla u těchto pacientů hlášena větší snížení GFR (viz body 4.2 a 4.8).

#### Genitální mykotické infekce

V souladu s mechanismem inhibice kotransportéru sodíku a glukózy 2 (SGLT2) se zvýšenou exkrecí glukózy močí byly v klinických studiích hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida a balanopostitida (viz bod 4.8). Vyšší pravděpodobnost rozvoje infekce byla u pacientů mužského i ženského pohlaví s anamnézou genitálních mykotických infekcí. Balanitida a balanopostitida se vyskytly primárně u neobřezaných mužských pacientů, což v některých případech vedlo k fimóze

a/nebo obřízce. Většina genitálních mykotických infekcí byla léčena topickými antimykotiky buď předepsanými lékařem, nebo v rámci samoléčby, zatímco léčba přípravkem Vokanamet pokračovala.

#### Selhání srdce

Zkušenosti se III. třídou NYHA (New York Heart Association) jsou omezené a v klinických hodnoceních s kanagliflozinem nejsou žádné zkušenosti se IV. třídou NYHA.

#### Laboratorní hodnocení moči

Vzhledem k mechanismu účinku budou mít pacienti užívající kanagliflozin pozitivní test na přítomnost glukózy v moči.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Farmakokinetické studie lékových interakcí nebyly u přípravku Vokanamet provedeny, byly však provedeny s jednotlivými léčivými látkami, tj. s kanagliflozinem a metforminem. Současné podávání kanagliflozinu (300 mg jednou denně) a metforminu (2000 mg jednou denně) nemělo na farmakokinetiku kanagliflozinu ani metforminu žádný klinicky významný vliv.

## **KANAGLIFLOZIN**

### Farmakodynamické interakce

#### Diuretika

Kanagliflozin může zvýšit účinek diuretik a může zvýšit riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Kanagliflozin se nedoporučuje u pacientů, kteří užívají kličková diuretika.

#### Inzulin a inzulinová sekretagoga

Inzulin a inzulinová sekretagoga, např. deriváty sulfonylurey mohou způsobit hypoglykemii. Ke snížení rizika hypoglykemie může být vhodná nižší dávka inzulínu nebo inzulinové sekretagoga, pokud jsou používány v kombinaci s kanagliflozinem (viz body 4.2 a 4.8).

### Farmakokinetické interakce

#### Účinky jiných léčivých přípravků na kanagliflozin

Metabolismus kanagliflozinu probíhá primárně glukuronidovou konjugací zprostředkovanou UDP glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9) a 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin je transportovaný P-glykoproteinem (P-gp) a BCRP (breast cancer resistance protein).

Induktory UGT enzymů [jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rifampicin, barbituráty, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz] mohou vést ke snížení expozice kanagliflozinu. Po současném podání kanagliflozinu s rifampicinem (induktorem různých aktivních transportérů a enzymů metabolizujících léčiva), byla pozorována 51% snížení systémové expozice kanagliflozinu (plocha pod křivkou, AUC) a 28% snížení vrcholových koncentrací ( $C_{max}$ ). Tato snížení expozice kanagliflozinu mohou snižovat účinnost.

Je-li nutno spolu s kanagliflozinem podávat induktory těchto UGT enzymů a transportních bílkovin, je pro zhodnocení odpovědi na kanagliflozin vhodné monitorování kontroly glykemie. V případě, že se induktor těchto UGT enzymů musí podávat spolu s kanagliflozinem, je možno zvážit zvýšení dávky



na 150 mg dvakrát denně, pokud pacienti v současnosti tolerují dávku 50 mg dvakrát denně a vyžadují dodatečnou kontrolu glykemie. (viz bod 4.2 a 4.4).

Cholestyramin může potenciálně snižovat expozici kanagliflozinu. Dávka kanagliflozinu se má užívat minimálně 1 hodinu před anebo 4 - 6 hodin po podání sekvestrantu žlučových kyselin k minimalizaci možné interference s jejich absorpcí.

Ve studiích interakcí nebyla farmakokinetika kanagliflozinu ovlivněna metforminem, hydrochlorothiazidem, perorální antikoncepcí (ethinylestradiol a levonorgestrel), cyklosporinem a/nebo probenecidem.

#### Vliv kanagliflozinu na jiné léčivé přípravky

##### *Digoxin*

Kombinace kanagliflozinu 300 mg jednou denně po dobu 7 dní s jednotlivou dávkou digoxinu 0,5 mg následovanou 0,25 mg denně po 6 dní vedla k 20% vzestupu AUC a 36% vzestupu  $C_{max}$  digoxinu, pravděpodobně vzhledem k inhibici P-gp. Bylo pozorováno, že kanagliflozin inhiboval P-gp *in vitro*. Pacienty užívající digoxin nebo jiné srdeční glykosidy (např. digitoxin) je nutno příslušně monitorovat.

##### *Dabigatran*

Účinek souběžného podávání kanagliflozinu (slabý inhibitor P-gp) na dabigatran etexilát (substrát P-gp) nebyl zkoumán. Vzhledem k tomu, že v přítomnosti kanagliflozinu mohou být zvýšené koncentrace dabigatranu, je potřebné monitorování (pátrání po známkách krvácení nebo anemie), pokud je dabigatran užíván souběžně s kanagliflozinem.

##### *Simvastatin*

Kombinace kanagliflozinu 300 mg jednou denně po dobu 6 dní s jednotlivou dávkou simvastatinu (substrátu CYP3A4) 40 mg vedla k 12% vzestupu AUC a 9% vzestupu  $C_{max}$  simvastatinu a 18% vzestupu AUC a 26% vzestupu  $C_{max}$  kyseliny simvastatinové. Zvýšení expozic simvastatinu a kyseliny simvastatinové nejsou považována za klinicky relevantní.

Inhibici BCRP kanagliflozinu nelze vyloučit na úrovni střeva a může proto dojít ke zvýšení expozice léčivých přípravků transportovaných pomocí BCRP, např. některé statiny jako rosuvastatin a některé léčivé přípravky k léčbě nádorových onemocnění.

Ve studiích interakcí u zdravých dobrovolníků neměl kanagliflozin v rovnovážném stavu klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, perorální antikoncepce (ethinylestradiolu a levonorgestrelu), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorothiazidu nebo warfarinu.

#### Test na lékovou/laboratorní interferenci

##### 1,5-AG test

Zvýšené vylučování glukózy močí kanagliflozinem může falešně snížit hladiny 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG) a učinit měření 1,5-AG nevěrohodným při hodnocení kontroly glykemie. Proto by test 1,5-AG neměl být použit pro hodnocení glykemie u pacientů léčených přípravkem Vokanamet. Pro další informace může být vhodné kontaktovat zvoleného výrobce testu na 1,5-AG.

## **METFORMIN**

### Souběžné použití se nedoporučuje

#### Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater (zejména v případě hladovění, podvýživy nebo poruchy funkce jater) (viz bod 4.4). Je třeba se vyvarovat konzumaci alkoholu a léčivých přípravků, které obsahují alkohol.

#### Jodové kontrastní látky

Intravenózní podání jodových kontrastních látek při rentgenologických vyšetřeních může vyvolat selhání ledvin, vedoucí k akumulaci metforminu a riziku laktátové acidózy. Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

#### Kationtové léčivé přípravky

Kationtové léčivé přípravky, které jsou eliminovány renální tubulární sekrecí (například cimetidin), mohou s metforminem kompetitivně interagovat o společné renální tubulární transportní systémy. Studie se sedmi normálními zdravými dobrovolníky ukázala, že cimetidin podávaný v dávkách 400 mg dvakrát denně zvyšuje AUC metforminu o 50 % a  $C_{max}$  o 81 %. Proto je třeba při současném podávání kationtových léčivých přípravků eliminovaných renální tubulární sekrecí zvážit pečlivé sledování hodnot glykemie, úpravu dávky v rámci doporučeného dávkování a změny v léčbě diabetu (viz body 4.4 a 5.1).

#### Kombinace vyžadující zvláštní opatření při užívání

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitorů, antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Glukokortikoidy (podávané systémově i lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemickou aktivitu. Pacienta je třeba informovat a je třeba častěji sledovat hladinu glukózy v krvi, zejména na počátku léčby těmito přípravky. V případě nutnosti je třeba dávku léčivého přípravku snižujícího hladinu glukózy upravit v průběhu současné léčby dalšími léčivými přípravky a po jejím ukončení.

Diuretika (zejména kličková), která mohou snižovat funkci ledvin, zvyšují riziko laktátové acidózy vyvolané metforminem.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje týkající se použití kanagliflozinu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Omezená data o užívání metforminu v těhotenství nevykazují zvýšené riziko vrozených vad. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky metforminu na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo na postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Vokanamet nemá být užíván během těhotenství. Při zjištění těhotenství má být léčba přípravkem Vokanamet přerušena.

### Kojení

Nebyly provedeny žádné studie na kojících samicích s kombinací léčivých látek přípravku Vokanamet. Není známo, zda se kanagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování kanagliflozinu/metabolitů do mléka, jakož i farmakologicky zprostředkované účinky u kojených mláďat a mladých potkanů vystavených kanagliflozinu (viz bod 5.3). Metformin je vylučován do mateřského mléka v malých množstvích. Proto nelze riziko pro novorozence/kojence vyloučit. Vokanamet se nemá používat při kojení.

### Fertilita

Vliv přípravku Vokanamet na fertilitu u člověka nebyl studován. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Vokanamet nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je však nutno upozornit na riziko hypoglykemie, zejména pokud je Vokanamet užíván jako přídatná léčba v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, a na zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu, jako je posturální závrať (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### **KANAGLIFLOZIN**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost kanagliflozinu byla hodnocena u 18 248 pacientů s diabetem typu 2, z nichž 13 791 bylo léčeno kanagliflozinem v kombinaci s metforminem. Dále byla provedena 18týdenní dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze 2 s dávkováním (kanagliflozin 50 mg nebo 150 mg jako přídatná léčba k metforminu 500 mg) dvakrát denně u 279 pacientů, z nichž 186 pacientů bylo léčeno kanagliflozinem jako přídatnou léčbou k metforminu.

Primární hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti bylo provedeno pomocí souhrnné analýzy (n = 2 313) čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných klinických studií (monoterapie a přídatná léčba k metforminu, metforminu a sulfonyluree a metforminu a pioglitazonu). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby byly hypoglykemie v kombinaci s inzulínem nebo sulfonylureou, vulvovaginální kandidóza, infekce močových cest a polyurie nebo polakisurie (tj. časté močení). Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby u  $\geq 0,5$  % ze všech pacientů léčených kanagliflozinem v těchto studiích byly vulvovaginální kandidóza (0,7 % pacientek) a balanitida nebo balanopostitida (0,5 % pacientů). K posouzení hlášených nežádoucích účinků a pro identifikaci nežádoucích účinků byly provedeny další analýzy bezpečnosti (zahrnující dlouhodobé údaje) z celého programu s kanagliflozinem (placebem a aktivní látkou kontrolované studie) (viz tabulka 1) (viz body 4.2 a 4.4).

#### Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 vycházejí ze souhrnné analýzy výše uvedených placebem a aktivním komparátorem kontrolovaných studií. Nežádoucí účinky hlášené z celosvětového postmarketingového používání jsou taktéž uvedeny v této tabulce. Nežádoucí účinky jsou v tabulce seřazeny podle četnosti a třídy orgánových systémů. Kategorie četnosti jsou definovány podle

následujících konvencí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků (MedDRA) z placebem<sup>a</sup> a aktivním komparátorem kontrolovaných studií<sup>a</sup> a z postmarketingových zkušeností**

<i>Třída orgánových systémů</i> Frekvence	Nežádoucí účinek
<b><i>Poruchy imunitního systému</i></b>	
vzácné	Anafylaktické reakce <sup>d</sup>
<b><i>Poruchy metabolismu a výživy</i></b>	
velmi časté	Hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo derivátem sulfonylurey <sup>***</sup>
méně časté	Dehydratace*
vzácné	Diabetická ketoacidóza <sup>**d</sup>
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>	
méně časté	Posturální závrat <sup>*</sup> , synkopa <sup>*</sup>
<b><i>Cévní poruchy</i></b>	
méně časté	Hypotenze*, ortostatická hypotenze*
<b><i>Gastrointestinální poruchy</i></b>	
časté	Zácpa, žízeň <sup>b</sup> , nauzea
<b><i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i></b>	
méně časté	Vyrážka <sup>c</sup> , kopřivka
vzácné	Angiodedém <sup>d</sup>
<b><i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i></b>	
méně časté	Zlomeniny kostí <sup>e</sup>
<b><i>Poruchy ledvin a močových cest</i></b>	
časté	Polyurie nebo polakisurie <sup>f</sup> , infekce močových cest <sup>***</sup> (pyelonefritida a uroseps byla nahlášena během postmarketingového sledování)
méně časté	Renální selhání <sup>d</sup> (zejména v souvislosti s deplecí objemu)
<b><i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i></b>	
velmi časté	Vulvovaginální kandidóza <sup>**·g</sup>
časté	Balanitida nebo balanopostitida <sup>**·h</sup>
<b><i>Vyšetření</i></b>	
časté	Dyslipidemie <sup>i</sup> , zvýšení hematokritu <sup>**j</sup>
méně časté	Zvýšené hladiny kreatininu v krvi <sup>**·k</sup> , zvýšené hladiny urey v krvi <sup>**·l</sup> , zvýšené hladiny draslíku v krvi <sup>**·m</sup> , zvýšení hladiny fosfátů v krvi <sup>n</sup>
<b><i>Chirurgické a léčebné postupy</i></b>	
méně časté	Amputace dolní končetiny (především prstu na noze a části chodidla) zejména u pacientů s vysokým rizikem srdečního onemocnění <sup>**</sup>

- \* Spojené s deplecí objemu; viz bod 4.4 a popis nežádoucího účinku dále.
- \*\* Viz bod 4.4 a popis nežádoucího účinku dále.
- \*\*\* Viz popis nežádoucího účinku dále.
- a Profil údajů o bezpečnosti z jednotlivých pivotních studií (včetně studií u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, starších pacientů [ $\geq 55$  let věku až  $\leq 80$  let věku]; pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem) byl většinou konzistentní s nežádoucími účinky uvedenými v této tabulce.
- b Žízeň zahrnuje pojmy žízeň, sucho v ústech a polydipsie.
- c Vyrážka zahrnuje pojmy erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, pustulózní vyrážka a vezikulární vyrážka.
- d Z postmarketingových zkušeností s kanagliflozinem.
- e Souvisí se zlomeninami kostí; viz popis nežádoucího účinku dále.
- f Polyurie nebo polakisurie zahrnují pojmy polyurie, polakisurie, nucení na močení, nykturie a zvýšení objemu moči.
- g Vulvovaginální kandidóza zahrnuje pojmy vulvovaginální kandidóza, vulvovaginální mykotická infekce, vulvovaginitida, vaginální infekce, vulvitida a genitální mykotická infekce.
- h Balanitida nebo balanopostitida zahrnují pojmy balanitida, balanopostitida, kandidózní balanitida a genitální mykotická infekce.
- i Průměrné procentuální zvýšení proti počáteční hodnotě bylo pro kanagliflozin 100 mg a 300 g v porovnání s placebem následující: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % *versus* 0,9 %; HDL cholesterol 9,4 % a 10,3 % *versus* 4,0 %; LDL cholesterol 5,7 % a 9,3 % *versus* 1,3 %; non HDL cholesterol 2,2 % a 4,4 % *versus* 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % *versus* 7,6 %.
- j Průměrné změny proti počáteční hodnotě hematokritu byly 2,4 % a 2,5 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,0 % pro placebo.
- k Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě kreatininu byly 2,8 % a 4,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.
- l Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě dusíku močoviny v krvi byly 17,1 % a 18,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 2,7 % pro placebo.
- m Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě draslíku v krvi byly 0,5 % a 1,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,6 % pro placebo.
- n Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě fosfátů v krvi byly 3,6 % a 5,1 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Amputace v oblasti dolní končetiny

U pacientů s diabetem typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně dvěma rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byl podle pozorování v integrovaném programu CANVAS sestávajícím ze studií CANVAS a CANVAS-R, což byly dvě velké, dlouhodobé, randomizované, placebem kontrolované studie hodnotící 10 134 pacientů, kanagliflozin spojen s přibližně dvojnásobně zvýšeným rizikem amputace oblasti dolní končetiny. Rozdíly se projevily již v prvních 26 týdnech léčby. Pacienti ve studiích CANVAS a CANVAS-R byli sledováni v průměru 5,7, respektive 2,1 roku. Bez ohledu na léčbu kanagliflozinem nebo placebem bylo riziko amputace nejvyšší u pacientů se základní anamnézou předchozí amputace, periferním cévním onemocněním a neuropatií. Riziko amputace v oblasti dolní končetiny nebylo závislé na dávce. Výsledky integrovaného programu CANVAS ohledně amputací jsou uvedeny v tabulce 2. V jiných studiích provedených u diabetu typu 2 s kanagliflozinem, do kterých byla zařazena obecná diabetická populace 8 114 pacientů nebyl žádný rozdíl v riziku amputace v oblasti dolní končetiny v porovnání s kontrolou pozorován.

**Tabulka 2: Integrovaná analýza amputací ve studiích CANVAS a CANVAS-R**

	<b>Placebo N = 4344</b>	<b>Kanagliflozin N = 5790</b>
Celkový počet subjektů s příhodami, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Míra incidence (na 100 subjektoroků)	0,34	0,63
Poměr rizik (95% CI) vs. placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Drobná amputace, n (%) *	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)

Velká amputace, n (%) †	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)
-------------------------	--------------	---------------

Poznámka: četnost je založena na počtu pacientů s nejméně jednou amputací a nikoli na celkovém počtu amputačních příhod. Doba sledování pacienta se počítá od 1. dne do data první amputační příhody. U některých pacientů byla provedena více než jedna amputace. Procento drobných a velkých amputací je založeno na nejvyšší úrovni amputace u jednoho pacienta.

\* Prst na noze a část chodidla

† Kotník, pod a nad kolenem

U subjektů s amputací byly v obou léčebných skupinách nejčastějšími místy amputace prsty na nohou a část chodidla (71 %) (viz tabulka 2). Vícečetné amputace (některé postihující obě dolní končetiny) byly v obou léčebných skupinách pozorovány zřídka a v podobném poměru.

V obou léčebných skupinách byly nejčastějšími zdravotními příhodami spojenými s potřebou amputace infekce dolních končetin, vředy na diabetické noze, periferní arteriální choroba a gangréna (viz bod 4.4).

#### Nežádoucí účinky spojené s deplecí objemu

V souhrnné analýze čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných studií byla incidence všech nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze, dehydratace a synkopa) 1,2 % u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 1,3 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně a 1,1 % u placeba. Četnost při léčbě kanagliflozinem ve dvou aktivně kontrolovaných studiích byla podobná komparátoru.

V jedné z cílených dlouhodobých kardiovaskulárních studií (CANVAS), která většinou zahrnovala starší pacienty s vyšší četností komplikací souvisejících s diabetem, byla míra incidence nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu 2,3 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 2,9 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu 300 mg a 1,9 příhody na 100 pacientoroků u placeba.

K posouzení rizikových faktorů těchto nežádoucích účinků byla provedena větší souhrnná analýza (n = 12 441) u pacientů ze 13 kontrolovaných studií fáze 3 a fáze 4, které zahrnovaly obě dávky kanagliflozinu. Podle této souhrnné analýzy měli vyšší četnost těchto nežádoucích účinků pacienti na kličkových diureticích, pacienti s eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pacienti ve věku ≥ 75 let. U pacientů na kličkových diureticích byla míra incidence 5,0 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 100 mg, 5,7 u kanagliflozinu 300 mg oproti kontrolní skupině, kde byla 4,1 příhody na 100 pacientoroků expozice. U pacientů s výchozí eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byly míry incidence 5,2 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 100 mg a 5,4 u kanagliflozinu 300 mg oproti kontrolní skupině, kde byla 3,1. U pacientů ve věku ≥ 75 let byly míry incidence 5,3 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 100 mg a 6,1 u kanagliflozinu 300 mg oproti kontrolní skupině, kde byla 2,4 (viz body 4.2 a 4.4).

V cílené kardiovaskulární studii a větší souhrnné analýze nebyl výskyt ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu a závažných nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu u kanagliflozinu zvýšený.

#### Hypoglykemie u přídatné léčby s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy

Frekvence hypoglykemie byla při použití v monoterapii nebo jako přídatné léčby k metforminu nízká (< 4 %) v léčebných skupinách včetně placeba. Při kombinaci s inzulinem byla hypoglykemie pozorována u 49,3 %, 48,2 % a 36,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem a závažná hypoglykemie se vyskytla u 1,8 %, 2,7 % a 2,5 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem. Při kombinaci se sulfonylureou byla hypoglykemie pozorována u 4,1 %, 12,5 % a 5,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem (viz body 4.2 a 4.5).

### Genitální mykotické infekce

Vulvovaginální kandidóza (včetně vulvovaginitidy a vulvovaginální mykotické infekce) byla hlášena u 10,4 % pacientek léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně a u 11,4 % pacientek léčených kanagliflozinem 300 mg jednou denně ve srovnání s 3,2 % u pacientek dostávajících placebo. Většina hlášení vulvovaginální kandidózy se vyskytla během prvních čtyř měsíců léčby kanagliflozinem. Mezi pacientkami užívajícími kanagliflozin se u 2,3 % vyskytla více než jedna infekce. Celkem 0,7 % všech pacientek ukončilo léčbu kanagliflozinem kvůli vulvovaginální kandidóze (viz bod 4.4). V programu CANVAS ve skupině s kanagliflozinem byl medián doby trvání infekce delší oproti skupině s placebem.

Kandidová balanitida nebo balanopostitida se u mužských pacientů vyskytovaly v míře 2,98 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu a 0,79 příhody na 100 pacientoroků u placeba. Mezi pacienty užívajícími kanagliflozin se u 2,4 % vyskytla více než jedna infekce. K vysazení kanagliflozinu kvůli kandidové balanitidě nebo balanopostitidě došlo v míře 0,37 příhody na 100 pacientoroků. Fimóza byla hlášena v míře 0,39 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu a 0,07 příhody na 100 pacientoroků u placeba. Obřízka byla provedena s mírou 0,31 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu a 0,09 příhody na 100 pacientoroků u placeba (viz bod 4.4).

### Infekce močových cest

Infekce močových cest byly častěji hlášeny u kanagliflozinu 100 mg a 300 mg (5,9 % *versus* 4,3 %) ve srovnání s 4,0 % u placeba. Většina infekcí byla lehká až středně závažná bez jakéhokoli zvýšení výskytu závažných nežádoucích účinků. Pacienti odpovídali na standardní léčbu a pokračovali v léčbě kanagliflozinem.

### Zlomenina kosti

V kardiovaskulární studii (CANVAS) s 4 327 léčenými subjekty s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně dvěma rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byla míra incidence všech přisouzených kostních zlomenin 1,6; 1,8 a 1,1 na 100 pacientoroků sledování při léčbě kanagliflozinem 100 mg, kanagliflozinem 300 mg, respektive placebem, s nepříznivou bilancí fraktur, které se vyskytly do 26 týdnů od počátku léčby. Ve druhé kardiovaskulární studii (CANVAS-R) u 5 807 léčených subjektů s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byly míry incidence u všech přisouzených zlomenin kostí 1,1 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu a 1,3 příhody na 100 pacientoroků u placeba. V jiné studii s diabetes mellitus typu II s kanagliflozinem, která zahrnovala univerzální populaci s diabetem v počtu 8 114 pacientů, nebyl zjištěn rozdíl v riziku fraktur spojených s kontrolami. Míry incidence u všech přisouzených zlomenin kostí byly 1,2 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu a 1,1 příhody na 100 pacientoroků u kontroly. Po 104 týdnech léčby kanagliflozin neměl nežádoucí vliv na minerální hustotu kostí.

### Zvláštní populace

#### *Starší osoby (ve věku $\geq 65$ )*

Ve sloučené analýze 13 placebem kontrolovaných a aktivní látkou kontrolovaných klinických studií byl bezpečnostní profil u starších pacientů celkově podobný profilu u mladších pacientů. Pacienti ve věku  $\geq 75$  let měli vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (jako posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze) s mírami incidence 5,3 příhody na 100 pacientotoků expozice u kanagliflozinu 100 mg jednou denně, 6,1 u kanagliflozinu 300 mg jednou denně, resp. 2,4 v kontrolní skupině. Snížení eGFR (-3,4 a -4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) byla hlášena u kanagliflozinu 100 mg, resp. 300 mg ve srovnání s placebovou kontrolní skupinou (-4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Střední hodnoty výchozí hodnoty eGFR byly 62,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u kanagliflozinu 100 mg, 64,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u kanagliflozinu 300 mg a 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v kontrolní skupině (viz body 4.2 a 4.4).

### *Porucha funkce ledvin*

Pacienti s výchozí eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> měli vyšší incidenci nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu (např. posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze) s mírami incidence 5,3 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 100 mg, 5,1 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 300 mg a 3,1 příhody na 100 pacientoroků expozice u placeba (viz body 4.2 a 4.4).

Celková míra incidence zvýšení sérového draslíku byla vyšší u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin s mírami incidence 4,9 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 100 mg, 6,1 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 300 mg a 5,4 příhody na 100 pacientoroků expozice u placeba. Obecně byla zvýšení přechodná a nevyžadovala specifickou léčbu.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin byla u obou dávek kanagliflozinu pozorována zvýšení sérového kreatininu o 9,2 μmol/l a močovinového dusíku v krvi přibližně o 1,0 mmol/l. Míry incidence výraznějších poklesů eGFR (> 30 %) kdykoli během léčby byly 7,3 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 100 mg, 8,1 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 300 mg a 6,5 příhody na 100 pacientoroků expozice u placeba. Ohledně poslední hodnoty změřené po výchozí hodnotě byly míry incidence takovýchto poklesů 3,3 příhody na 100 pacientoroků expozice u pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg, 2,7 u kanagliflozinu 300 mg a 3,7 u placeba (viz bod 4.4).

U pacientů léčených kanagliflozinem došlo bez ohledu na výchozí eGFR k počátečnímu poklesu střední hodnoty eGFR. Následně se eGFR během pokračující léčby udržovala nebo postupně zvyšovala. Střední hodnota eGFR se po vysazení léčby vrátila k výchozím hodnotám, což naznačuje, že v těchto změnách renálních funkcí hrají roli hemodynamické změny.

### Metformin

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky dle členění do tříd orgánových systémů a četností, které byly hlášeny u pacientů, kterým byl podáván metformin v monoterapii, a které se nevyskytovaly u pacientů, kteří dostávali kanagliflozin. Údaje o četnosti výskytu vycházejí z informací dostupných v souhrnu údajů o přípravku pro metformin.

**Tabulka 3: Četnosti nežádoucích účinků metforminu zjištěné z klinické studie a z údajů získaných po uvedení přípravku na trh**

<i>Třída orgánových systémů</i> Četnost	Nežádoucí účinek
<b><i>Poruchy metabolismu a výživy</i></b>	
Velmi vzácné	Laktátová acidóza, deficit vitamínu B <sub>12</sub> <sup>a</sup>
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>	
Časté	Poruchy chuti
<b><i>Gastrointestinální poruchy</i></b>	
Velmi časté	Gastrointestinální příznaky <sup>b</sup>
<b><i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i></b>	
Velmi vzácné	Erytém, pruritus, urtikarie
<b><i>Poruchy jater a žlučových cest</i></b>	
Velmi vzácné	Abnormální testy jaterních funkcí, hepatitida

<sup>a</sup> Dlouhodobá léčba metforminem je spojena s poklesem absorpce vitamínu B<sub>12</sub>, což ve velmi vzácných případech může vést ke klinicky významnému deficitu tohoto vitamínu (a například k megaloblastické anemii).

<sup>b</sup> Gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, průjemy, bolesti břicha a nechutenství, se projevují nejčastěji v počáteční fázi léčby a většinou odezní.



## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

### Kanagliflozin

Jednotlivé dávky kanagliflozinu až do 1 600 mg u zdravých dobrovolníků a kanagliflozin 300 mg dvakrát denně po 12 týdnů u pacientů s diabetem typu 2 byly většinou dobře snášeny.

### Metformin

Hypoglykemie nebyla pozorována v dávkách metformin hydrochloridu do 85 g, nicméně se za těchto podmínek vyskytla laktátová acidóza. Výrazné předávkování metforminem nebo průvodní rizikové faktory mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je naléhavý zdravotní stav, který vyžaduje hospitalizaci pacienta. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

### Léčba

V případě předávkování přípravkem Vokanamet je vhodné aplikovat obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit neabsorbovaný přípravek z gastrointestinálního traktu, zahájit klinické sledování a klinická opatření jak vyžaduje pacientův klinický stav. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza. Kanagliflozin byl nepatrně odstraněn během 4hodinové hemodialýzy. Neočekává se, že by byl kanagliflozin dialyzovatelný pomocí peritoneální dialýzy.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky používané k léčbě diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD16

### Mechanismus účinku

Přípravek Vokanamet obsahuje dvě perorální léčivé látky snižující hladinu glukózy, které působí různými a komplementárními mechanismy účinku ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem typu 2: kanagliflozin, inhibitor přenašeče SGLT2, a metformin-hydrochlorid, který spadá do skupiny biguanidů.

### **KANAGLIFLOZIN**

Přenašeč SGLT2 exprimovaný v proximálních ledvinových tubulech je odpovědný za většinu reabsorpce filtrované glukózy z nitra tubulů. U pacientů s diabetem se ukázala zvýšená renální reabsorpce glukózy, což může přispívat k trvale zvýšeným koncentracím glukózy v krvi. Kanagliflozin je perorálně účinný inhibitor SGLT2. Inhibicí SGLT2 snižuje kanagliflozin reabsorpci filtrované glukózy a snižuje renální práh pro glukózu (RT<sub>G</sub>) a tím u pacientů s diabetem typu 2 zvyšuje mechanismem nezávislým na inzulinu UGE a snižuje zvýšené koncentrace glukózy v plazmě. Zvýšení

UGE způsobené inhibicí SGLT2 vede také k osmotické diuréze s diuretickým účinkem vedoucím ke snížení systolického tlaku krve; výsledkem zvýšení UGE je úbytek kalorií a tím snížení tělesné hmotnosti, což bylo prokázáno ve studiích u pacientů s diabetem typu 2.

Účinek kanagliflozinu zvyšovat UGE přímým snížením hladiny glukózy v plazmě je nezávislý na inzulinu. V klinických studiích s kanagliflozinem bylo pozorováno zlepšení posouzení homeostatického modelu pro funkci beta-buněk (HOMA beta-cell) a zlepšení sekrece inzulinu beta-buňkami po zátěži smíšenou potravou.

Ve studiích fáze 3 vedlo podání kanagliflozinu 300 mg jednou denně před jídlem k většímu snížení postprandiální glukózy, než bylo pozorováno u dávky 100 mg jednou denně. Tento účinek 300 mg dávky kanagliflozinu může být částečně způsoben lokální inhibicí střevního SGLT1 (důležitý transportér glukózy ve střevě) spojenou s přechodně vyšší koncentrací kanagliflozinu uvnitř střeva před absorpcí léčivého přípravku (kanagliflozin je slabě účinným inhibitorem přenašeče SGLT1). Studie neprokázaly malabsorpci glukózy způsobenou kanagliflozinem.

## **METFORMIN**

Metformin je biguanid s antihyperglykemickým účinkem, který snižuje bazální i postprandiální hladinu glukózy v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulinu, a proto nezpůsobuje hypoglykemii.

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- ve svalech zvýšením citlivosti na inzulin, zlepšením periferní absorpce a využití glukózy,
- prodlevou absorpce glukózy ve střevech.

Působením na glykogensyntázu stimuluje metformin intracelulární syntézu glykogenu. Zvyšuje transportní kapacitu membránových přenašečů glukózy GLUT-1 a GLUT-4.

Metformin u člověka příznivě ovlivňuje metabolismus tuků, nezávisle na jeho vlivu na glykemii. Kontrolované střednědobé nebo dlouhodobé klinické studie při používání terapeutických dávek ukázaly, že metformin snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDLC i triglyceridů.

### Farmakodynamické účinky kanagliflozinu

Po jednotlivé dávce i opakovaných perorálních dávkách kanagliflozinu pacientům s diabetem typu 2 byla pozorována na dávce závislá snížení  $RT_G$  a zvýšení UGE. Od výchozí hodnoty  $RT_G$  přibližně 13 mmol/l byla u dávky 300 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 pozorována ve studiích fáze 1 maximální suprese průměrné 24hodinového  $RT_G$  na přibližně 4 mmol/l až 5 mmol/l, což ukazuje na nízké riziko u hypoglykemie navozené léčbou. U pacientů s diabetem typu 2, kterým bylo ve studiích fáze 1 podáváno 100 nebo 300 mg kanagliflozinu jednou denně v rozsahu 77 g/den až 119 g/den vedlo snížení  $RT_G$  ke zvýšení UGE; pozorované UGE odpovídá úbytku 308 kcal/den až 476 kcal/den. Snížení  $RT_G$  a zvýšení UGE byla u pacientů s diabetem typu 2 trvalá během 26týdenního období podávání. Byla pozorována střední zvýšení (většinou < 400 ml až 500 ml) denního objemu moči, která se udržela během sedmi dní podávání. Vylučování kyseliny močové močí bylo při podávání kanagliflozinu přechodně zvýšeno (zvýšení o 19 % ve srovnání s počátečním stavem 1. den a pokles na 6 % ve 2. dni a na 1 % ve 13. dni). To bylo provázeno trvalým snížením koncentrací kyseliny močové v séru o přibližně 20 %.

V jednodávkové studii u pacientů s diabetem typu 2 zpožďovala léčba 300 mg před smíšeným jídlem intestinální absorpci glukózy a snižovala postprandiální glukózu jak renálním, tak nerenálním mechanismem.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Nedílnou součástí léčby diabetu typu 2 je jak zlepšení kontroly glykemie, tak snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.

Souběžné podávání kanagliflozinu a metforminu bylo studováno u pacientů s diabetem typu 2, u kterých nedošlo k dostatečné kontrole glykemie podávání metforminu samotného nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy.

S přípravkem Vokanamet nebyly provedeny žádné klinické studie účinnosti, avšak na zdravých dobrovolnících byla prokázána bioekvivalence mezi přípravkem Vokanamet a kanagliflozinem a metforminem podávanými souběžně v samostatných tabletách.

## **KANAGLIFLOZIN**

### *Glykemická účinnost a bezpečnost*

V deseti dvojité zaslepených kontrolovaných klinických studiích účinnosti a bezpečnosti provedených k posouzení klinické účinnosti a bezpečnosti bylo hodnoceno celkem 10 501 pacientů s diabetem typu 2, z nichž 5 151 bylo léčeno kanagliflozinem v kombinaci s metforminem. Rozdělení podle rasy bylo 72 % bělochů, 16 % Asiatů, 5 % černochů a 8 % ostatní skupiny. 17 % pacientů byli Hispánci. 58 % pacientů byli muži. Průměrný věk pacientů byl 59,5 let (rozpětí 21 let až 96 let); 3 135 pacientů bylo ve věku  $\geq 65$  let a 513 pacientů bylo ve věku  $\geq 75$  let. 58 % pacientů mělo body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. V klinickém vývojovém programu bylo hodnoceno 1 085 pacientů s výchozí hodnotou eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Placebem kontrolované studie

Kanagliflozin byl hodnocen jako monoterapie, ve dvojkombinaci s metforminem, ve dvojkombinaci se sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a pioglitazonem a jako přídatná léčba s inzulinem (tabulka 4). Celkově poskytl kanagliflozin klinicky a statisticky významné ( $p < 0,001$ ) výsledky ve srovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>), v procentu pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub>  $< 7$  %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve 2hodinové postprandiální glukóze (PPG). Dále byla ve srovnání s placebem pozorována snížení tělesné hmotnosti a systolického tlaku krve.

Dále byl kanagliflozin studován v trojkombinaci s metforminem a sitagliptinem a dávkován pomocí titračního režimu se zahajovací dávkou 100 mg a titrací na 300 mg již v 6. týdnu u pacientů vyžadujících další kontrolu glykemie, kteří měli odpovídající eGFR a snášeli kanagliflozin 100 mg (tabulka 4). Kanagliflozin dávkovaný pomocí titračního režimu vedl při kontrole glykemie v porovnání s placebem ke klinicky a statisticky významným ( $p < 0,001$ ) výsledkům, včetně HbA<sub>1c</sub> a změny výchozích hodnot plasmatické glukózy nalačno (FPG), a ke statisticky významnému ( $p < 0,01$ ) zlepšení procenta pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub>  $< 7$  %. Navíc byla v porovnání s placebem pozorována snížení tělesné hmotnosti a systolického krevního tlaku.

**Tabulka 4: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií<sup>a</sup>**

	Dvojkombinace s metforminem (26 týdnů)		Placebo + metformin (n = 183)
	Kanagliflozin + metformin 100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Počáteční (průměr)	7,94	7,95	7,96
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,79	-0,94	-0,17
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>

<b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Tělesná hmotnost</b>			
Počáteční (průměr) v kg	88,7	85,4	86,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Trojkombinace s metforminem a sulfonylureou (26 týdnů)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin a sulfonylurea</b>		<b>Placebo + metformin a sulfonylurea</b>
	<b>100 mg (n = 157)</b>	<b>300 mg (n = 156)</b>	<b>(n = 156)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Počáteční (průměr)	8,13	8,13	8,12
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Tělesná hmotnost</b>			
Počáteční (průměr) v kg	93,5	93,5	90,8
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Doplňková léčba s inzulinem<sup>d</sup> (18 týdnů)</b>			
	<b>Kanagliflozin + inzulin</b>		<b>Placebo + inzulin</b>
	<b>100 mg (n = 566)</b>	<b>300 mg (n = 587)</b>	<b>(n = 565)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Počáteční (průměr)	8,33	8,27	8,20
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Tělesná hmotnost</b>			
Počáteční (průměr) v kg	96,9	96,7	97,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (97,5% CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>
<b>Trojkombinace s metforminem a sitagliptinem<sup>e</sup> (26 týdnů)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin a sitagliptin<sup>g</sup></b>		<b>Placebo + metformin a sitagliptin</b>
	<b>(n = 107)</b>		<b>(n = 106)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Počáteční (průměr)	8,53		8,38
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,91		-0,01
Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)	-0,89 <sup>b</sup> (-1,19; -0,59)		
<b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	32 <sup>f</sup>		12

<b>Hladina plasmatické glukosy nalačno (mg/dl)</b>		
Počáteční (průměr)	186	180
Změna od počátku (upravený průměr)	-30	-3
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-27 <sup>b</sup> (-40; -14)	
<b>Tělesná hmotnost</b>		
Počáteční (průměr) v kg	93,8	89,9
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-3,4	-1,6
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-1,8 <sup>b</sup> (-2,7; -0,9)	

<sup>a</sup> Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  ve srovnání s placebem.

<sup>c</sup> Neaplikovatelné.

<sup>d</sup> Kanagliflozin jako přídatná léčba k inzulinu (s dalším antidiabetikem nebo bez něj).

<sup>e</sup> Kanagliflozin 100 mg titrován na 300 mg

<sup>f</sup>  $p < 0,01$  v porovnání s placebem

<sup>g</sup> 90,7 % subjektů ve skupině léčené kanagliflozinem bylo titrováno na 300 mg

Navíc ke studiím popsaným výše byly výsledky glykemické účinnosti v 18týdenní substudii s dvojkombinací se sulfonylureou a v 26týdenní studii s trojkombinací s metforminem a pioglitazonem v podstatě srovnatelné s výsledky dosaženými v dalších studiích.

Jednoúčelová studie prokázala, že souběžné podávání kanagliflozinu 50 mg a 150 mg dávkovaného dvakrát denně v dvojkombinaci s metforminem vede ke klinicky i statisticky významným výsledkům v porovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně HbA<sub>1c</sub>, v procentu pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> < 7 %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve snížení tělesné hmotnosti, jak je ukázáno v tabulce 5.

**Tabulka 5: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií s kanagliflozinem podávaným dvakrát denně<sup>a</sup>**

	<b>Kanagliflozin</b>		<b>Placebo (n = 93)</b>
	<b>50 mg dvakrát denně (n = 93)</b>	<b>150 mg dvakrát denně (n = 93)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Počáteční (průměr)	7,63	7,53	7,66
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,45	-0,61	-0,01
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,44 <sup>b</sup> (-0,637; -0,251)	-0,60 <sup>b</sup> (-0,792; -0,407)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5
<b>Tělesná hmotnost</b>			
Počáteční (průměr) v kg	90,59	90,44	90,37
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,8	-3,2	-0,6
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-3,1; -1,3)	-2,6 <sup>b</sup> (-3,5; -1,7)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  ve srovnání s placebem.

<sup>c</sup> Neaplikovatelné.

<sup>d</sup>  $p = 0,013$  ve srovnání s placebem.

### Aktivní látkou kontrolované studie

Kanagliflozin byl srovnáván s glimepiridem jakou součást dvojkombinace s metforminem a porovnávan se sitagliptinem jakou součást trojkombinace s metforminem a sulfonyleureou (tabulka 6). Kanagliflozin 100 mg ve dvojkombinaci s metforminem poskytl podobné snížení HbA<sub>1c</sub> od počátečních hodnot a 300 mg poskytlo vyšší snížení ( $p < 0,05$ ) HbA<sub>1c</sub> ve srovnání s glimepiridem, takže byla prokázána noninferiorita. U menšího podílu pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně (5,6 %) a kanagliflozinem 300 mg jednou denně (4,9 %) se během 52 týdnů léčby vyskytla alespoň jedna epizoda/příhoda hypoglykemie ve srovnání se skupinou léčenou glimepiridem (34,2 %). Ve studii srovnávající kanagliflozin 300 mg se sitagliptinem 100 mg v trojkombinaci s metforminem a sulfonyleureou se u kanagliflozinu prokázala noninferiorita ( $p < 0,05$ ) a vyšší ( $p < 0,05$ ) snížení HbA<sub>1c</sub> ve srovnání se sitagliptinem. Výskyt epizod/příhod hypoglykemie u kanagliflozinu 300 mg jednou denně byl 40,7 % a u sitagliptinu 100 mg 43,2 %. Byla pozorována významná zlepšení tělesné hmotnosti a snížení systolického tlaku krve ve srovnání jak s glimepiridem tak i sitagliptinem.

**Tabulka 6: Výsledky účinnosti z aktivní látkou kontrolovaných klinických studií<sup>a</sup>**

<b>Srovnání s glimepiridem v dvojkombinaci s metforminem (52 týdnů)</b>			
	<b>Kanagliflozin + metformin</b>		<b>Glimepirid (titrovaný) + metformin (n = 482)</b>
	<b>100 mg (n = 483)</b>	<b>300 mg (n = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Počáteční (průměr)	7,78	7,79	7,83
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Tělesná hmotnost</b>			
Počáteční (průměr) v kg	86,8	86,6	86,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>Srovnání se sitagliptinem v trojkombinaci s metforminem a sulfonyleureou (52 týdnů)</b>			
	<b>Kanagliflozin 300 mg + metformin a sulfonyleurea (n = 377)</b>		<b>Sitagliptin 100 mg + metformin a sulfonyleurea (n = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Počáteční (průměr)	8,12		8,13
Změna od počátku (upravený průměr)	-1,03		-0,66
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)		N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,6		35,3
<b>Tělesná hmotnost</b>			
Počáteční (průměr) v kg	87,6		89,6
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,5		0,3
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)		N/A <sup>c</sup>

- <sup>a</sup> Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.  
<sup>b</sup>  $p < 0,05$ .  
<sup>c</sup> Neaplikovatelné.  
<sup>d</sup>  $p < 0,001$ .

*Kanagliflozin jako zahajovací kombinační léčba s metforminem*

Kanagliflozin byl hodnocen v kombinaci s metforminem jako zahajovací kombinační léčba u pacientů s diabetem typu 2, u kterých dieta a cvičení nevedly k úspěchu. Kanagliflozin 100 mg a kanagliflozin 300 mg v kombinaci s metforminem XR vedly v porovnání s příslušnými dávkami kanagliflozinu (100 mg a 300 mg) samotného nebo metforminu XR samotného ke statisticky významně většímu zlepšení HbA<sub>1c</sub> (tabulka 7).

**Tabulka 7: výsledky 26 týdnů trvající, aktivním komparátorem kontrolované klinické studie kanagliflozinu jako zahajovací kombinační léčby s metforminem\***

<b>Parametr účinnosti</b>	<b>Metformin XR (n = 237)</b>	<b>Kanagliflozin 100 mg (n= 237)</b>	<b>Kanagliflozin 300 mg (n = 238)</b>	<b>Kanagliflozin 100 mg + metformin XR (n = 237)</b>	<b>Kanagliflozin 300 mg + metformin XR (n = 237)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Počáteční (průměr)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Změna od počátku (upravený průměr)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Rozdíl proti kanagliflozinu 100 mg (upravený průměr) (95% CI) †				-0,40‡ (-0,59; -0,21)	
Rozdíl proti kanagliflozinu 300 mg (upravený průměr) (95% CI) †					-0,36‡ (-0,56; -0,17)
Rozdíl proti metforminu XR (upravený průměr) (95% CI) †		-0,06‡ (-0,26; 0,13)	-0,11‡ (-0,31; 0,08)	-0,46‡ (-0,66; -0,27)	-0,48‡ (-0,67; -0,28)
<b>Procento pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	43	39	43	50 <sup>§§</sup>	57 <sup>§§</sup>
<b>Tělesná hmotnost</b>					
Počáteční (průměr) v kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5

% změny počáteční hodnoty (upravený průměr)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Rozdíl proti metforminu XR (upravený průměr) (95% CI) <sup>†</sup>		-0,9 <sup>§§</sup> (-1,6; -0,2)	-1,8 <sup>§</sup> (-2,6; -1,1)	-1,4 <sup>‡</sup> (-2,1; -0,6)	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,4)

\* Intent-to-treat populace

<sup>†</sup> Průměr získaný metodou nejmenších čtverců upravený na kovariáty včetně výchozí hodnoty a stratifikačního faktoru

<sup>‡</sup> Upravená hodnota p = 0,001

<sup>§</sup> Upravená hodnota p < 0,01

<sup>§§</sup> Upravená hodnota p < 0,05

### Zvláštní populace

Ve třech studiích u zvláštních populací (starší pacienti, pacienti s eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pacienti s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění) byl kanagliflozin přidán k současně stabilní léčbě diabetu (dieta, monoterapie nebo kombináční terapie).

### Starší pacienti

Celkem 714 pacientů ve věku ≥ 55 let až ≤ 80 let (227 pacientů ve věku 65 let až < 75 let a 46 pacientů ve věku 75 let až < 80 let) s nedostatečnou kontrolou glykemie při současně léčbě diabetu (antidiabetika a/nebo dieta a cvičení) se účastnilo dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie trvající 26 týdnů. Ve srovnání s placebem byly pozorovány statisticky významné (p < 0,001) změny od počátečního HbA<sub>1c</sub> u 100 mg jednou denně -0,57 % a u 300 mg jednou denně -0,70 % (viz body 4.2 a 4.8).

### Pacienti s hodnotami eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

V souhrnné analýze pacientů (n = 721) s bazální hodnotou eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kanagliflozin způsobil klinicky významné snížení HbA<sub>1c</sub> v porovnání s placebem, s podílem -0,47 % pro 100 mg a -0,52 % pro 300 mg kanagliflozinu. Pacienti s bazální hodnotou eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> léčení kanagliflozinem 100 mg a 300 mg prokázali průměrné zlepšení procentuální změny v tělesné váze vzhledem k placebo -1,8 %, resp. -2,0 %.

Většina pacientů s výchozí GFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> používala inzulin a/nebo sulfonylureu (85 % [614/721]). V souladu s očekávaným nárůstem hypoglykemie, kdy je léčivý přípravek, který není spojován s hypoglykemií, přidán k inzulinu a/nebo sulfonyluree, byl po přidání kanagliflozinu k inzulinu a/nebo sulfonyluree pozorován nárůst hypoglykemických příhod (viz bod 4.8).

### Glukóza v plazmě nalačno

Ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích vedla léčba kanagliflozinem v monoterapii nebo jako přídatná léčba k jednomu nebo dvěma antidiabetikům k průměrné změně od výchozího stavu oproti placebo u FPG od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l u kanagliflozinu 100 mg jednou denně a od -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l u kanagliflozinu 300 mg jednou denně. Toto snížení trvalo po dobu léčby a po prvním dni léčby dosáhlo téměř maxima.



### Postprandiální glukóza

Při požití smíšené potravy kanagliflozin v monoterapii nebo jako přídatná léčba k jednomu nebo dvěma perorálním antidiabetikům snížil postprandiální glukózu (PPG) od výchozího stavu ve srovnání s placebem o -1,5 mmol/l až -2,7 mmol/l u kanagliflozinu 100 mg jednou denně a o -2,1 mmol/l až -3,5 mmol/l u kanagliflozinu 300 mg jednou denně vzhledem ke snížení koncentrace glukózy před jídlem a snížení výchyly postprandiální glukózy.

### Tělesná hmotnost

Kanagliflozin 100 mg a 300 mg jednou denně ve dvojkombinaci nebo trojkombinaci vedl po 26 týdnech ve srovnání s placebem ke statisticky významným snížením procenta tělesné hmotnosti. Ve dvou 52týdenních aktivní látkou kontrolovaných studiích srovnávajících kanagliflozin s glimepiridem a sitagliptinem se udržovala statisticky významná průměrná snížení procenta tělesné hmotnosti u kanagliflozinu 100 mg jednou denně jako přídatné léčby k metforminu -4,2 % a u kanagliflozinu 300 mg jednou denně -4,7 % ve srovnání s kombinací s glimepiridem a metforminem (1,0 %) a -2,5 % u kanagliflozinu 300 mg jednou denně v kombinaci s metforminem a sulfonylureou srovnávanou se sitagliptinem v kombinaci s metforminem a sulfonylureou (0,3 %).

U podskupiny pacientů (n = 208) z aktivní látkou kontrolované studie s dvojkombinací s metforminem, která podstoupila denzitometrické vyšetření (DXA) a počítačovou tomografii (CT) břicha k vyhodnocení tělesné kompozice, se prokázalo, že přibližně dvě třetiny ztráty tělesné hmotnosti při podávání kanagliflozinu byly způsobeny úbytkem tuku s podobnými ztrátami viscerálního a podkožního tuku. Dvě stě jedenáct (211) pacientů z klinické studie u starších pacientů se účastnilo podstudie, která hodnotila tělesnou kompozici za pomoci DXA analýzy. Prokázalo se, že přibližně dvě třetiny ztráty tělesné hmotnosti spojené s podáváním kanagliflozinu byly ve srovnání s placebem způsobeny úbytkem tuku. V kostní denzitě trabekulárních a kortikálních oblastí nedošlo k významným změnám.

### Krevní tlak

V placebem kontrolovaných studiích vedla léčba kanagliflozinem v dávce 100 mg a 300 mg ke středním hodnotám poklesu systolického krevního tlaku o 3,9 mmHg, respektive o 5,3 mmHg v porovnání s placebem (pokles o 0,1 mmHg) a k menšímu vlivu na diastolický krevní tlak se střední hodnotou změny u kanagliflozinu 100 mg a 300 mg -2,1 mmHg, respektive -2,5 mmHg v porovnání s placebem (-0,3 mmHg). Nebyla zaznamenána žádná výrazná změna srdeční frekvence.

### Pacienti s výchozí hodnotou HbA<sub>1c</sub> > 10 až ≤ 12 %

Podstudie provedená u pacientů s výchozí hodnotou HbA<sub>1c</sub> > 10 až ≤ 12% s kanagliflozinem v monoterapii vedla ke snížením výchozích hodnot HbA<sub>1c</sub> (neupraveno na placebo) o 2,13 % u kanagliflozinu 100 mg a o 2,56 % u kanagliflozinu 300 mg.

### Kardiovaskulární výsledky

Vliv kanagliflozinu na kardiovaskulární příhody u dospělých s diabetem typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo kardiovaskulární chorobou ohrožených (dva nebo více kardiovaskulárních rizikových faktorů) byl hodnocen v programu CANVAS (integrováná analýza studií CANVAS a CANVAS-R). Tyto studie byly multicentrické, mezinárodní, randomizované, dvojitě zaslepené s paralelní skupinou s podobnými kritérii pro zařazení a nezařazení a populacemi pacientů. Program CANVAS porovnával riziko velké nežádoucí kardiovaskulární příhody definované jako množina sestávající z kardiovaskulární smrti, nefatálního infarktu myokardu a nefatální mrtvice u kanagliflozinu a u placeba na pozadí standardních způsobů léčby diabetu a aterosklerotické kardiovaskulární choroby.

Ve studii CANVAS byly subjekty náhodně zařazeny v poměru 1:1:1 do skupiny léčené kanagliflozinem 100 mg, kanagliflozinem 300 mg nebo odpovídajícím placebem. Ve studii CANVAS-R byly subjekty náhodně zařazeny v poměru 1:1 do skupiny léčené kanagliflozinem 100 mg nebo odpovídajícím placebem, přičemž po 13. týdnu byla povolena titrace na 300 mg (na základě snášenlivosti a glykemických potřeb). Současné antidiabetické a aterosklerotické terapie mohly být upraveny podle standardů léčby těchto chorob.

Bylo léčeno celkem 10 134 pacientů (4 327 ve studii CANVAS a 5 807 ve studii CANVAS-R; celkem bylo 4 344 náhodně zařazeno do skupin léčených placebem a 5 790 do skupin léčených kanagliflozinem), přičemž střední hodnota doby expozice byla 149 týdnů (střední hodnota doby expozice byla 223 týdnů ve studii CANVAS a 94 týdnů ve studii CANVAS-R). Vitální status byl v rámci obou studií získán u 99,6 % subjektů. Střední hodnota věku byla 63 let, přičemž 64 % byli muži. Šedesát šest procent subjektů mělo v anamnéze prokázanou kardiovaskulární chorobu, přičemž 56 % mělo v anamnéze ischemickou chorobu srdeční, 19 % cerebrovaskulární chorobu a 21 % periferní cévní chorobu; 14 % mělo v anamnéze srdeční selhání.

Výchozí střední hodnota HbA<sub>1c</sub> byla 8,2 % a střední hodnota doby trvání diabetu byla 13,5 roku.

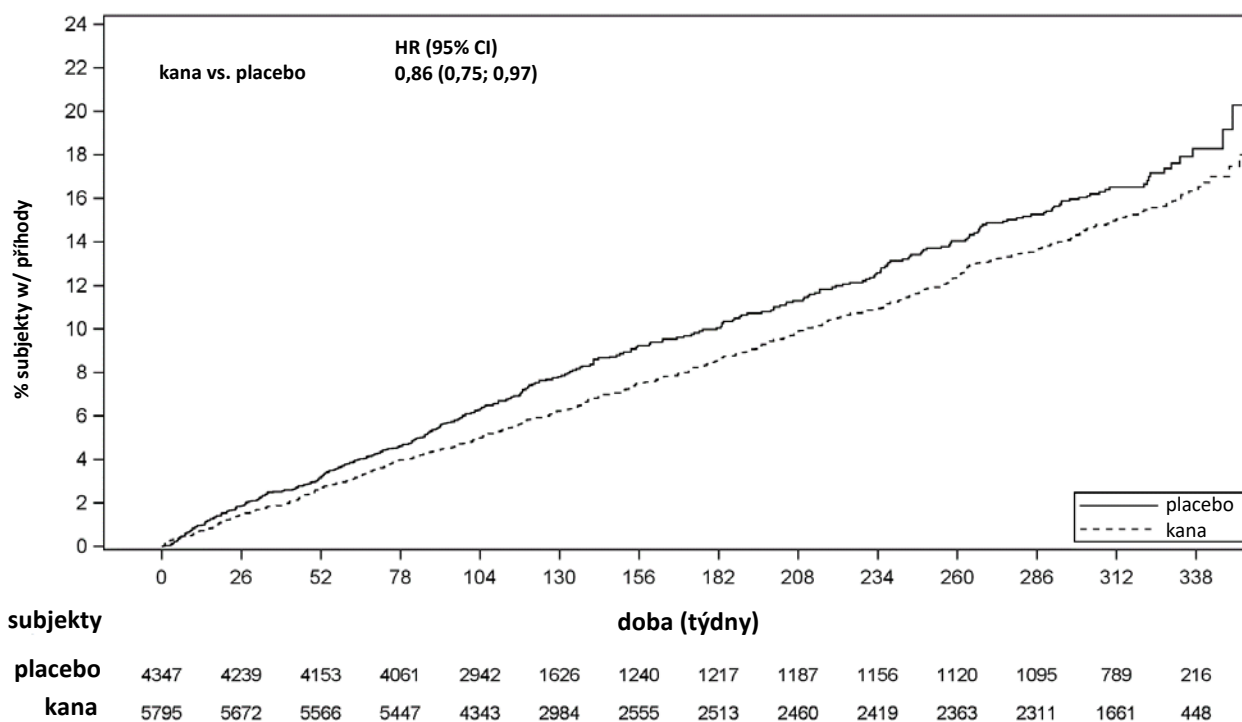
Výchozí renální funkce byly normální nebo mírně zhoršené u 80 % pacientů a středně zhoršené u 20 % pacientů (střední hodnota eGFR 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Při zařazení byli pacienti léčeni jedním nebo více antidiabetiky včetně metforminu (77 %), inzulínu (50 %) a sulfonylurey (43 %).

Primárními kritérii hodnocení v programu CANVAS byla doba do prvního výskytu velké nežádoucí kardiovaskulární příhody. Sekundárními kritérii hodnocení v rámci sekvenčního testování podmíněné hypotézy byla mortalita ze všech příčin a kardiovaskulární mortalita.

Pacienti v souhrnných skupinách léčených kanagliflozinem (souhrnná analýza kanagliflozinu 100 mg, kanagliflozinu 300 mg a kanagliflozinu titrovaného ze 100 mg na 300 mg) měli v porovnání s placebem nižší míru velké nežádoucí kardiovaskulární příhody: 2,69 *versus* 3,15 pacientů na 100 pacientoroků (poměr rizik v souhrnné analýze: 0,86; 95% interval spolehlivosti (0,75, 0,97)).

Na základě Kaplan-Meierovy křivky průběhu prvního výskytu velké nežádoucí kardiovaskulární příhody, která je uvedena dále, bylo snížení velké nežádoucí kardiovaskulární příhody ve skupině léčené kanagliflozinem pozorováno již ve 26. týdnu a po zbytek studie se udrželo (viz obrázek 1).

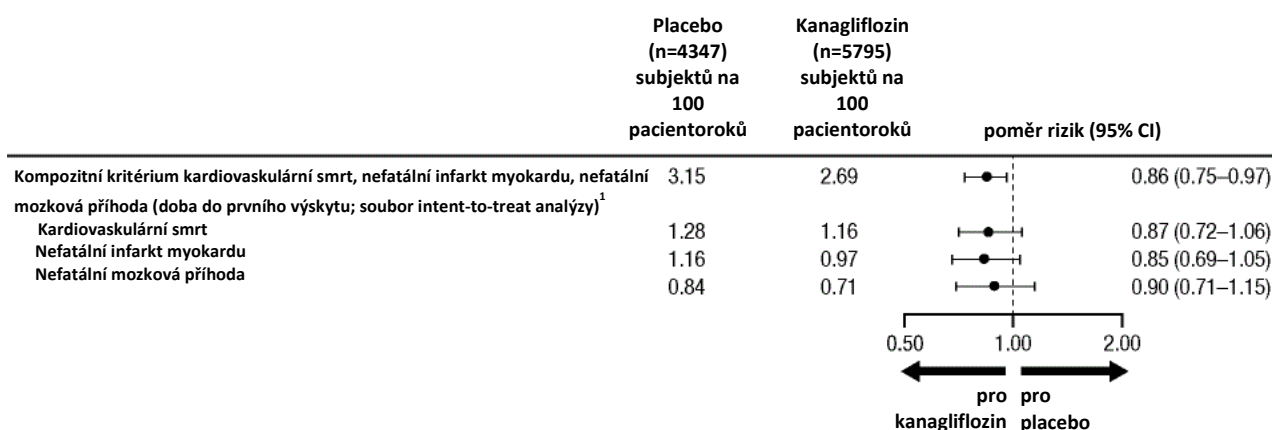
**Obrázek 1: doba do prvního výskytu velké nežádoucí kardiovaskulární příhody**



Každá složka velké nežádoucí kardiovaskulární příhody pozitivně přispívala k celkové množině, jak je ukázáno na obrázku 2. Výsledky ohledně 100mg a 300mg dávek kanagliflozinu byly konzistentní s výsledky skupin s kombinovanou dávkou.

**Obrázek 2: vliv léčby na primární složené kritérium hodnocení a jeho složky**

**Obrázek 2: vliv léčby na primární složené kritérium hodnocení a jeho složky**



<sup>1</sup> Hodnota P pro superioritu (dvoustranná) = 0,0158.

### Mortalita ze všech příčin

V kombinované skupině léčené kanagliflozinem byl poměr rizik u mortality ze všech příčin v porovnání s placebem 0,87 (0,74, 1,01).

### Srdeční selhání vyžadující hospitalizaci

Kanagliflozin v porovnání s placebem snižoval riziko srdečního selhání vyžadujícího hospitalizaci (poměr rizik: 0,67; 95% interval spolehlivosti (0,52, 0,87)).

### Renální kritéria hodnocení

Ve studii CANVAS-R snižovala léčba kanagliflozinem progresi albuminurie, což je marker poškození ledvin, a progresi diabetické nefropatie. Kanagliflozin v porovnání s placebem snižoval pokles eGFR.

### Renální endpointy

V programu CANVAS, byl v době do výskytu první přisouzené nefropatické příhody (zdvojnásobení sérového kreatininu, potřeba renální substituční terapie a renální smrt) poměr rizik 0,53 (95:CI 0,33; 0,84) pro kanagliflozin (0,15 příhod na 100 pacientoroků) oproti placebo (0,28 příhod na 100 pacientoroků). U pacientů s výchozí normoalbuminurií nebo mikroalbuminurií snížil kanagliflozin progresi albuminurie o 25,8 % oproti 29,2 % u placeba (HR: 0,73; 95% CI: 0,67; 0,79).

## METFORMIN

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) potvrdila u pacientů s diabetem typu 2 dlouhodobý přínos intenzivní kontroly hladin glukózy v krvi. Analýzou výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem poté, co se dieta jako jediný prostředek léčby neosvědčila, byl zjištěn:

- významný pokles absolutního rizika všech komplikací spojených s diabetem ve skupině pacientů léčených metforminem (29,8 případů/1000 pacientoroků) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 případů/1000 pacientoroků),  $p = 0,0023$ , a ve srovnání se skupinami pacientů léčených kombinací s deriváty sulfonylmočoviny a inzulinovou monoterapií (40,1 případů/1000 pacientoroků),  $p = 0,0034$ ,
- významný pokles absolutního rizika mortality v souvislosti s diabetem: metformin 7,5 případů/1000 pacientoroků, samotná dieta 12,7 případů/1000 pacientoroků,  $p = 0,017$ ,
- významný pokles absolutního rizika celkové mortality: 13,5 případů/1000 pacientoroků u metforminu ve srovnání s 20,6 případů/1000 pacientoroků u samotné diety ( $p = 0,011$ ) a ve srovnání s 18,9 případů/1000 pacientoroků u skupin a kombinovanou sulfonylmočovinnou a inzulinovou monoterapií ( $p = 0,021$ ),
- významný pokles absolutního rizika infarktu myokardu: u metforminu 11 případů/1000 pacientoroků, u samotné diety 18 případů/1000 pacientoroků ( $p = 0,01$ ).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vokanamet u všech podskupin pediatrické populace u diabetu typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### VOKANAMET

Bioekvivalenční studie u zdravých dobrovolníků prokázala, že kombinované tablety Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg, a 150 mg/1000 mg jsou bioekvivalentní jako souběžné podávání odpovídajících dávek kanagliflozinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

Podávání přípravku Vokanamet 150 mg/1000 mg s jídlem nevedlo k žádné změně celkové expozice kanagliflozinu. U metforminu nedošlo k žádné změně hodnoty AUC, celková koncentrace metforminu v plazmě však při podávání s jídlem o 16 % poklesla. U obou složek se v ustáleném stavu prodloužila doba do maximální koncentrace v plazmě (u kanagliflozinu 2 hodiny, u metforminu 1 hodina). Tyto změny nejsou pravděpodobně klinicky významné. Protože se metformin doporučuje podávat s jídlem, aby se snížil výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků, doporučuje se i Vokanamet, který obsahuje metformin, užívat s jídlem.

### KANAGLIFLOZIN

Farmakokinetiky kanagliflozinu u zdravých dobrovolníků a pacientů s diabetem typu 2 jsou v zásadě podobné. Po perorálním podání jedné dávky 100 mg a 300 mg u zdravých dobrovolníků byl kanagliflozin rychle absorbován a vrcholové koncentrace v plazmě (medián  $T_{max}$ ) bylo dosaženo 1 hodinu až 2 hodiny po podání dávky.  $C_{max}$  v plazmě a AUC kanagliflozinu se zvyšovaly úměrně dávce od 50 mg do 300 mg. Terminální poločas ( $t_{1/2}$ ) (vyjádřený jako průměr  $\pm$  standardní odchylka) byl  $10,6 \pm 2,13$  hodiny pro dávku 100 mg a  $13,1 \pm 3,28$  hodiny pro dávku 300 mg. Rovnovážného stavu bylo dosaženo po 4 dnech až 5 dnech podávání kanagliflozinu jednou denně v dávce 100 mg až 300 mg. Kanagliflozin nevykazuje farmakokinetiku závislou na čase a po opakovaném podání dávek 100 mg a 300 mg se hromadí v plazmě až do 36 %.

## Absorpce

Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání kanagliflozinu je přibližně 65 %. Současné podání jídla s vysokým obsahem tuku s kanagliflozinem nemělo vliv na farmakokinetiku kanagliflozinu, proto lze přípravek Vokanamet užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 4.2).

## Distribuce

Průměrný distribuční objem ( $V_d$ ) kanagliflozinu v rovnovážném stavu po jednorázové intravenózní infuzi zdravým dobrovolníkům byl 83,5 litrů, což ukazuje na rozsáhlou distribuci do tkání. Kanagliflozin se vysoce váže na bílkoviny plazmy (99 %), zejména na albumin. Vazba na bílkoviny není závislá na koncentraci kanagliflozinu v plazmě. Vazba na bílkoviny se významně nemění u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

## Biotransformace

Nejvýznamnější metabolickou cestou kanagliflozinu je *O*-glukuronidace; kanagliflozin je glukuronidován hlavně UGT1A9 a UGT2B4 na dva inaktivní *O*-glukuronidové metabolity. (Oxidativní) metabolismus kanagliflozinu zprostředkovaný CYP3A4 je u člověka minimální (přibližně 7 %).

Ve studiích *in vitro* kanagliflozin při vyšších než terapeutických dávkách neinhiboval cytochrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 anebo CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani neindukoval CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na CYP3A4 (viz bod 4.5).

## Eliminace

Po podání jedné perorální dávky [ $^{14}\text{C}$ ] kanagliflozinu zdravým dobrovolníkům se 41,5 %; 7,0 % a 3,2 % podané radioaktivní dávky objevilo ve stolici jako kanagliflozin, hydroxylovaný metabolit a *O*-glukuronidový metabolit. Enterohepatální cirkulace kanagliflozinu byla zanedbatelná.

Přibližně 33 % podané radioaktivní dávky bylo vyloučeno močí, hlavně jako *O*-glukuronidové metabolity (30,5 %). Méně než 1 % dávky se vyloučilo močí jako nezměněný kanagliflozin. Renální clearance kanagliflozinu 100 mg a 300 mg byla v rozsahu 1,30 ml/min až 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je látka s nízkou clearance, s průměrnou systémovou clearance u zdravých dobrovolníků po intravenózním podání 192 ml/min.

## Zvláštní populace

### Porucha funkce ledvin

Otevřená studie s jednorázovým podáním hodnotila farmakokinetiku kanagliflozinu 200 mg u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (klasifikováno pomocí  $\text{Cl}_{\text{CR}}$  stanovené Cockcroft-Gaultovou rovnicí) ve srovnání se zdravými jedinci. Tato studie zahrnovala 8 subjektů s normální funkcí ledvin ( $\text{Cl}_{\text{CR}} \geq 80$  ml/min), 8 subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin ( $\text{Cl}_{\text{CR}}$  50 ml/min až < 80 ml/min), 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{Cl}_{\text{CR}}$  30 ml/min až < 50 ml/min) a 8 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{Cl}_{\text{CR}} < 30$  ml/min) a také 8 subjektů s ESRD na hemodialýze.

$C_{\text{max}}$  kanagliflozinu byla mírně zvýšena o 13 %, 29 % a 29 % u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, ale nebyla zvýšena u subjektů na hemodialýze. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky byla AUC kanagliflozinu v plazmě zvýšena o přibližně 17 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, o 63 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a

o 50 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, byla však podobná u subjektů s ESRD a zdravých dobrovolníků.

Kanagliflozin je dialýzou odstraňován zanedbatelně.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s Child-Pugh třídy A (lehkou poruchou funkce jater) byly po jednorázovém podání kanagliflozinu v dávce 300 mg poměry geometrických průměrů  $C_{\max}$  a  $AUC_{\infty}$  107 %, resp. 110 % a u pacientů s Child-Pugh třídy B (středně těžká porucha funkce jater) byly 96 %, resp. 111 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater.

Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky významné.

#### Starší pacienti ( $\geq 65$ věku)

Věk neměl, podle analýzy farmakokinetiky v populaci, na farmakokinetiku kanagliflozinu klinicky významný vliv (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

#### Pediatrická populace

Pediatrická studie fáze 1 hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku kanagliflozinu u dětí a dospívajících ve věku  $\geq 10$  až  $< 18$  let s diabetem typu 2. Sledované farmakokinetické a farmakodynamické odpovědi byly v souladu s hodnotami nalezenými u dospělých subjektů.

#### Další zvláštní skupiny populace

##### Farmakogenetika

UGT1A9 a UGT2B4 podléhají genetickému polymorfismu. Ve sloučené analýze klinických údajů se u jedinců s alelou UGT1A9\*1/\*3 pozorovalo zvýšené AUC kanagliflozinu o 26 % a u jedinců s alelou UGT2B4\*2/\*2 pozorovalo zvýšené AUC kanagliflozinu o 18 %. Nepředpokládá se, že tato zvýšení expozice kanagliflozinu jsou klinicky významná. Vliv toho, že je někdo homozygot (UGT1A9\*3/\*3  $< 0,1$  %), je pravděpodobně výraznější, ale nebyl zkoumán.

Pohlaví, rasa/etnicita nebo body mass index neměly, podle analýzy farmakokinetiky v populaci, klinicky významný vliv na farmakokinetiku kanagliflozinu.

## **METFORMIN**

### Absorpce

Po perorálním podání metformin-hydrochloridu je  $C_{\max}$  dosaženo zhruba za 2,5 hodiny ( $T_{\max}$ ). Absolutní biologická dostupnost z tablet s obsahem 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu je u zdravých osob přibližně 50-60 %. Po perorálním podání tvoří neabsorbovaný podíl ve stolici 20-30 %.

Absorpce metforminu je po perorálním podání saturovatelná a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární.

Při dodržování doporučených dávek metforminu a dávkovacího režimu se stálých koncentrací v plazmě, které jsou nižší než 1  $\mu\text{g/ml}$ , dosahuje do 24-48 hodin. V kontrolovaných klinických studiích nepřevyšovaly  $C_{\max}$  5  $\mu\text{g/ml}$ , a to ani při maximálních dávkách.

Potrava snižuje míru absorpce metforminu a mírně ji prodlužuje. Po perorálním podání 850 mg tablety byla zjištěna o 40 % nižší maximální koncentrace v plasmě; pozorováno bylo také snížení AUC o

25 % a prodloužení doby do dosažení maximální koncentrace v plazmě o 35 minut. Klinický význam tohoto poklesu není znám.

### Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Metformin se rozděluje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi je nižší než maximální koncentrace v plazmě a je jí dosaženo přibližně ve stejném čase. Červené krvinky s největší pravděpodobností představují sekundární distribuční prostor. Průměrná hodnota  $V_d$  ležela v intervalu 63 – 276 l.

### Biotransformace

Metformin se vylučuje močí v nezměněné formě. U člověka nebyly identifikovány žádné metabolity.

### Eliminace

Renální clearance metforminu je  $> 400$  ml/min, což ukazuje, že se metformin hydrochlorid vylučuje glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je zdánlivý terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodin.

Při zhoršení funkcí ledvin se renální clearance snižuje úměrně ke clearance kreatininu a poločas eliminace se tak prodlužuje, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.

### Pediatrická populace

Hodnocení jednorázového podání: Po jednorázové dávce 500 mg metformin hydrochloridu vykazovali pediatričtí pacienti stejný farmakokinetický profil jako zdravé dospělé osoby.

Hodnocení vícenásobného podávání: údaje pocházejí z jediné studie. Po opakovaných dávkách 500 mg dvakrát denně po dobu 7 dní poklesla u pediatrických pacientů  $C_{max}$  zhruba o 33 % a  $AUC_{0-t}$  přibližně o 40 % v porovnání s dospělými diabetiky, kteří užívali opakovaně dávku 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů. Protože se však dávkování upravuje individuálně podle hladin glukózy v krvi, má tato informace omezený klinický význam.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Kanagliflozin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Kanagliflozin neprokázal žádné účinky na fertilitu a časný embryonální vývoj u potkana při expozicích až 19krát vyšších oproti expozicím u člověka při maximální doporučené dávce u člověka (MRHD).

Ve studii sledující embryo-fetální vývoj potkanů byla pozorována opožděná osifikace metatarzálních kostí při systémových expozicích 73násobně a 19násobně vyšší, než jsou klinické expozice při dávkách 100 mg a 300 mg. Není známo, zda může opožděná osifikace charakterizovat účinek kanagliflozinu na vápníkovou homeostázu pozorovanou u dospělých potkanů.

V pre a postnatálních vývojových studiích byl kanagliflozin podáván samicím potkanům od 6. dne březosti do 20. dne laktace, což mělo za následek snížení tělesné hmotnosti u mužského a ženského potomstva při toxických dávkách u matky  $> 30$  mg/kg/den (expozice kanagliflozinu  $\geq 5,9$  násobkem expozice u člověka při MHRD). Toxicita matky byla omezena na snížení tělesné hmotnosti.

Studie provedené u mláďat potkanů, kterým byl podáván kanagliflozin ode dne 1 až do dne 90 po narození, nevykazovaly zvýšenou citlivost ve srovnání s účinky, jaké byly pozorovány u dospělých potkanů. Nicméně byla pozorována dilatace ledvinné pánvičky s NOEL (No Observed Effect Level) při expozicích odpovídajících 2,4 - 0,6násobku klinické expozice při dávce 100 mg a 300 mg, která se plně neupravila během 1měsíčního období zotavení. Trvalé poškození ledvinné tkáně u mláďat potkana lze s největší pravděpodobností přičíst snížené schopnosti ledvin potkanů zvládnout kanagliflozinem indukované zvýšení objemu moči, protože funkční dozrávání ledvin u potkanů pokračuje až 6 týdnů věku.

Kanagliflozin nezvyšoval výskyt tumorů u samců a samic myši ve 2leté studii s dávkami 10, 30 a 100 mg/kg. Nejvyšší dávka 100 mg/kg odpovídala až 14násobku klinické dávky 300 mg, založeno na expozici AUC. Kanagliflozin zvyšoval výskyt testikulárních tumorů Leydigových buněk u samců potkanů při všech zkoušených dávkách (10, 30 a 100 mg/kg); nejnižší dávka 10 mg/kg je přibližně 1,5násobkem klinické dávky 300 mg, založeno na expozici AUC. Vyšší dávky kanagliflozinu (100 mg/kg) u samců a samic potkanů zvyšovaly výskyt feochromocytomů a tumorů renálních tubulů. Hladina, při které nebyl pozorován žádný účinek (NOEL), 30 mg/kg/den na základě AUC u feochromocytomů a nádorů renálních tubulů je přibližně 4,5násobkem expozice při denní klinické dávce 300 mg. Na základě předklinických a klinických mechanistických studií se tumory Leydigových buněk, nádory renálních tubulů a feochromocytomy považují za specifické pro potkany. Kanagliflozinem navozené nádory renálních tubulů a feochromocytomy u potkanů byly pravděpodobně způsobeny malabsorpcí sacharidů jako důsledku intestinální inhibiční aktivity SGLT1 ve střevě potkanů způsobené kanagliflozinem; mechanistické klinické studie neprokázaly malabsorpci sacharidů u člověka při dávkách kanagliflozinu až do 2násobku maximální doporučené klinické dávky. Tumory Leydigových buněk jsou spojeny se zvýšením luteinizačního hormonu (LH), což je známý mechanismus tvorby nádorů Leydigových buněk u potkanů. Ve 12týdenní klinické studii se u mužů léčených kanagliflozinem nestimulovaný LH nezvyšoval.

### Metformin

Z předklinických údajů získaných v konvenčních studiích bezpečnosti, farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a fertility nevyplývají pro člověka žádná zvláštní rizika.

Posouzení rizik pro životní prostředí: klinické používání léčivých látek obsažených v přípravku Vokanamet, tj. kanagliflozinu a metforminu, by nemělo mít na životní prostředí žádný vliv.

### Kanagliflozin/metformin

Ve studii embryonálního vývoje plodu u potkanů způsoboval samotný metformin (300 mg/kg/den) neúplnou až zcela chybějící osifikaci; naproti tomu samotný kanagliflozin (60 mg/kg/den) neměl žádný vliv. Při podávání kanagliflozinu/metforminu v dávkách 60/300 mg/kg/den (hladina expozice byla při dávkách 300/2000 mg u kanagliflozinu 11násobkem a u metforminu 13násobkem klinické expozice) byly účinky v porovnání se samotným metforminem výraznější.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza  
Hypromelóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Magnesium-stearát



## Potahová vrstva

*Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety*

Makrogol (3350)

Polyvinylalkohol

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

*Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety*

Makrogol (3350)

Polyvinylalkohol

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

*Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety*

Makrogol (3350)

Polyvinylalkohol

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

*Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety*

Makrogol (3350)

Polyvinylalkohol

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

HDPE lahvička s bezpečnostním uzávěrem, s natavenou fólií, s vysoušedlem.

Lahvička obsahuje 20 nebo 60 potahovaných tablet.

Velikost balení:

1 x 20 potahovaných tablet

1 x 60 potahovaných tablet

180 (3x60) potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety

EU/1/14/918/001 (20 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/002 (60 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/003 (180 potahovaných tablet)

Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety

EU/1/14/918/004 (20 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/005 (60 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/006 (180 potahovaných tablet)

Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety

EU/1/14/918/007 (20 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/008 (60 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/009 (180 potahovaných tablet)

Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety

EU/1/14/918/0010 (20 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/0011 (60 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/0012 (180 potahovaných tablet)

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. dubna 2014

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

08/2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.