

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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.

Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety

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

Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety

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

Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety

Růžová potahovaná tableta 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 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 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 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 diabetem mellitem 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 glomerulární filtrace [eGFR] \geq 90 ml/min/1,73 m²)

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 na 150 mg u pacientů ve věku ≥ 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 inzulínem 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 (≥ 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

Přípravek Vokanamet je u pacientů se závažným renálním selháním (eGFR < 30 ml/min) kontraindikován (viz bod 4.3).

Odhadovaná glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy 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 m² 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 (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Doporučení k úpravě dávky

eGFR ml/min/1,73 m ²	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 maximální 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 je u pacientů s poruchou funkce jater kontraindikován (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 již není čas na další dávku; v takovém případě pacient dávku vynechá a vezme si léčivý přípravek 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 prekóma;
- Závažné renální selhání ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 přípravek Vokanamet dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a nesteroidní antiflogistika [NSAID]), má být u pacientů léčených přípravkem Vokanamet 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 přípravku Vokanamet 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

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 na kontrolu glykemie 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 m² 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 m² nebo CrCl < 60 ml/min a kanagliflozin nepodávat za účelem kontroly glykemie pacientům s eGFR trvale < 45 ml/min/1,73 m² nebo CrCl < 45 ml/min (viz bod 4.2).

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Přípravek Vokanamet 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

Přípravek Vokanamet obsahuje metformin, podávání přípravku Vokanamet 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 denní 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 m², pacientů s hypotenzí v anamnéze léčených antihypertenzivy, 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 přípravkem Vokanamet 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 přerušení léčby přípravkem Vokanamet, dokud se deplece neupraví. Dojde-li k přerušení 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 DKA se zdá být vyšší u pacientů se středně závažným až závažným snížením renálních funkcí, kteří potřebují léčbu inzulinem.

Riziko diabetické ketoacidózy musí být zváženo v případě nespecifických příznaků, jako je nauzea, zvracení, nechutenství, bolesti břicha, nadměrná žízeň, 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 přípravkem Vokanamet okamžitě ukončit.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkého chirurgického výkonu nebo závažného akutního zdravotního stavu. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketony. Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu přípravkem Vokanamet lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

Před zahájením léčby přípravkem Vokanamet 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 inzulinu a pacienti, kteří vyžadují vyšší dávky inzulinu 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 předurčující 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 přípravek Vokanamet 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 pacientů s diabetem mellitem typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byl kanagliflozin spojen se zvýšeným rizikem amputace v oblasti dolních končetin v porovnání s placebem (0,63, resp. 0,34 příhod na 100 pacientoroků), a k tomuto zvýšení došlo hlavně na prstech a na nártu (viz bod 4.8). V dlouhodobé klinické studii u pacientů s diabetem mellitem typu 2 a diabetickou nefropatií nebyl zjištěn žádný rozdíl v riziku amputace v oblasti dolních končetin mezi pacienty léčenými kanagliflozinem 100 mg a pacienty, jimž bylo podáváno placebo. V této studii byla použita preventivní opatření uvedená níže. 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.

Nekrotizující fasciitida v oblasti perinea (Fourniéřova gangrén)

V postmarketingovém sledování byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy v oblasti perinea (také známé jako Fourniéřova gangrén) u mužů a žen užívajících SGLT2 inhibitory. Je to vzácná, ale závažná a život ohrožující příhoda, která vyžaduje naléhavý chirurgický zákrok a léčbu antibiotiky.

Pacienti musí být poučeni, o tom že v případě, že pociťují kombinaci příznaků bolesti, citlivosti, erytému nebo otok v genitální nebo perineální oblasti s teplotou nebo malátností musí vyhledat lékařskou péči. Mějte na paměti, že buď urogenitální infekce nebo perineální absces může předcházet nekrotizující fasciitidě. Jestliže je podezření na Fourniéřovu gangrénu, musí být užívání přípravku Invokana ukončeno a zahájena okamžitá léčba (včetně antibiotik a chirurgického odstranění postižené tkáně).

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 (≥ 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 ≥ 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.

Infekce močových cest

U pacientů léčených kanagliflozinem byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy a urosepsy, což často vedlo k přerušení léčby. U pacientů s komplikovanou infekcí močových cest je nutno zvážit přechodné přerušování léčby.

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 kanagliflozinu, budou mít pacienti užívající přípravek Vokanamet pozitivní test na přítomnost glukózy v moči.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 inzulinového sekretagoga, pokud jsou používány v kombinaci s přípravkem Vokanamet (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 kyselině 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 konzumace 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. Proto přípravek Vokanamet 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 kojících 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 22 645 pacientů s diabetem typu 2, z nichž 16 334 bylo léčeno kanagliflozinem v kombinaci s metforminem. Dále byla provedena 18týdenní dvojitě zaslepená placeboem 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 placeboem 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 2) (viz body 4.2 a 4.4).

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 2 vycházejí ze souhrnné analýzy výše uvedených placeboem 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 2: Seznam nežádoucích účinků (MedDRA) z placebem^a a aktivním komparátorem kontrolovaných studií^a a z postmarketingových zkušeností

<i>Třída orgánových systémů</i>	Nežádoucí účinek
Frekvence	
<i>Infekce a infestace</i>	
velmi časté	Vulvovaginální kandidóza ^{b,j}

Časté	Balanitida nebo balanopostitida ^{b, k} , infekce močových cest ^c (během postmarketingového sledování byly hlášeny pyelonefritida a urosepse)
není známé	Nekrotizující fasciitida v oblasti perinea (Fourniérova gangréna)
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	
velmi časté	Hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo derivátem sulfonylurey ^c
méně časté	Dehydratace ^a
Vzácné	Diabetická ketoacidóza ^b
Poruchy nervového systému	
méně časté	Posturální závrat ^a , synkopa ^a
Cévní poruchy	
méně časté	Hypotenze ^a , ortostatická hypotenze ^a
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Zácpa, žízeň ^f , nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
méně časté	Fotosenzitivita, vyrážka ^g , kopřivka
Vzácné	Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
méně časté	Zlomeniny kostí ^h
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Polyurie nebo polakisurie ⁱ
méně časté	Renální selhání (zejména v souvislosti s deplecí objemu)
Vyšetření	
Časté	Dyslipidemie ^l , zvýšení hematokritu ^{b, m}
méně časté	Zvýšené hladiny kreatininu v krvi ^{b, n} , zvýšené hladiny urey v krvi ^{b, o} , zvýšené hladiny draslíku v krvi ^{b, p} , zvýšení hladiny fosfátů v krvi ^q
Chirurgické a léčebné postupy	
méně časté	Amputace dolní končetiny (především prstu na noze a na nártu) zejména u pacientů s vysokým rizikem srdečního onemocnění ^b

^a Spojené s deplecí objemu; viz bod 4.4 a popis nežádoucího účinku dále.

^b Viz bod 4.4 a popis nežádoucího účinku dále.

^c Viz popis nežádoucího účinku dále.

^d Viz bod 4.4

- ^e Profil údajů o bezpečnosti z jednotlivých pivotních studií (včetně studií u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, starších pacientů [≥ 55 let věku až ≤ 80 let věku]; pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním a renálním rizikem) byl většinou konzistentní s nežádoucími účinky uvedenými v této tabulce.
- ^f Žízeň zahrnuje pojmy žízeň, sucho v ústech a polydipsie.
- ^g Vyrážka zahrnuje pojmy erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, pustulózní vyrážka a vezikulární vyrážka.
- ^h Souvisí se zlomeninami kostí; viz popis nežádoucího účinku dále.
- ⁱ Polyurie nebo polakisurie zahrnují pojmy polyurie, polakisurie, nucení na močení, nykturie a zvýšení objemu moči.
- ^j Vulvovaginální kandidóza zahrnuje pojmy vulvovaginální kandidóza, vulvovaginální mykotická infekce, vulvovaginitida, vaginální infekce, vulvitida a genitální mykotická infekce.
- ^k Balanitida nebo balanopostitida zahrnují pojmy balanitida, balanopostitida, kandidózní balanitida a genitální mykotická infekce.
- ^l 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 %.
- ^m 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.
- ⁿ 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.
- ^o 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.
- ^p 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.
- ^q 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 se 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 3.

V dlouhodobé studii zjišťující výsledky renálních funkcí u 4 397 pacientů s diabetem typu 2 a diabetickou nefropatií nebyl zjištěn rozdíl v riziku amputace v oblasti dolních končetin spojeném s použitím kanagliflozinu 100 mg v porovnání s placebem (1,2, resp. 1,1 příhody na 100 pacientoroků [HR: 1,11; 95% CI 0,79, 1,56]) (viz bod 4.4). 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 3: Integrovaná analýza amputací ve studiích CANVAS a CANVAS-R

	Placebo N = 4344	Kanagliflozin N = 5790
Celkový počet subjektů s příhodami, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)

Incidence (na 100 pacientoroků)	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 nárt

† Kotník, pod a nad kolenem

U subjektů s amputací byly v obou léčebných skupinách v programu CANVAS nejčastějšími místy amputace prsty na nohou a na nártu (71 %) (viz tabulka 3). 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 incidence nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu 2,3 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu 100 mg, 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 m² až < 60 ml/min/1,73 m² a pacienti ve věku ≥ 75 let. U pacientů na kličkových diureticích byla 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 m² až < 60 ml/min/1,73 m² byly 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 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, a rovněž ve studii zaměřené na výsledky renálních funkcí, 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 % patientek léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně a u 11,4 % patientek léčených kanagliflozinem 300 mg jednou denně ve srovnání s 3,2 % u patientek dostávajících placebo. Většina hlášení vulvovaginální kandidózy se vyskytla během prvních čtyř měsíců léčby kanagliflozinem. Mezi patientkami užívajícími kanagliflozin se u 2,3 % vyskytla více než jedna infekce. Celkem 0,7 % všech patientek 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 patiento-roku 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

V klinických studiích byly infekce močových cest 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. V těchto studiích pacienti odpovídali na standardní léčbu a pokračovali v léčbě kanagliflozinem.

U pacientů léčených kanagliflozinem však byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy a urosepsy, což často vedlo k přerušení léčby.

Zlomenina kosti

V kardiovaskulární studii (CANVAS) s 4 327 léčenými subjekty s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně dvěma rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byla 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 dvou jiných dlouhodobých studiích prováděných u obecné diabetické populace nebyl u kanagliflozinu v porovnání s kontrolním přípravkem zjištěn žádný rozdíl v riziku zlomenin. Ve druhé kardiovaskulární studii (CANVAS-R) u 5 807 léčených subjektů s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byla incidence u všech přisouzených zlomenin kostí 1,1 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu a 1,3 příhody na 100 pacientoroků u placeba.

V dlouhodobé studii zjišťující výsledky renálních funkcí u 4 397 léčených subjektů s diabetem mellitem typu 2 a diabetickou nefropatií byla incidence všech přisouzených zlomenin kostí 1,2 příhody na 100 pacientoroků sledování jak u kanagliflozinu 100 mg, tak u placeba. V jiné studii s diabetem mellitem

typu 2 s kanagliflozinem, která zahrnovala univerzální populaci s diabetem v počtu 7 729 pacientů a v níž byly hodnoceny zlomeniny kostí, byla 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 ≥ 65)

V souhrnné 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 ≥ 75 let měli vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu (jako posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze) s incidencemi 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 m²) byla hlášena u kanagliflozinu 100 mg, resp. 300 mg ve srovnání s placebovou kontrolní skupinou ($-4,2$ ml/min/1,73 m²). Střední hodnoty výchozí hodnoty eGFR byly 62,5 ml/min/1,73 m² u kanagliflozinu 100 mg, 64,7 ml/min/1,73 m² u kanagliflozinu 300 mg a 63,5 ml/min/1,73 m² v kontrolní skupině (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

Pacienti s výchozí eGFR < 60 ml/min/1,73 m² měli vyšší incidenci nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu (např. posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze) s incidencemi 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 incidence zvýšení sérového draslíku byla vyšší u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin s incidencemi 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 μ mol/l a močovinnového dusíku v krvi přibližně o 1,0 mmol/l.

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 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 4 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 4: Četnosti nežádoucích účinků metforminu zjištěné z klinické studie a z údajů získaných po uvedení přípravku na trh

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

^a Dlouhodobá léčba metforminem je spojena s poklesem absorpce vitamínu B₁₂, což ve velmi vzácných případech může vést ke klinicky významnému deficitu tohoto vitamínu (a například k megaloblastické anemii).

^b 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

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 ledvinných 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_G) a tím u pacientů s diabetem typu 2 zvyšuje mechanismem nezávislým na inzulínu 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 inzulínu. V klinických studiích s kanagliflozinem bylo pozorováno zlepšení posouzení homeostatického modelu pro funkci beta-buněk (HOMA beta-cell) a zlepšení sekrece inzulínu 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 inzulínu, a proto nezpůsobuje hypoglykemii.

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- ve svalech zvýšením citlivosti na inzulín, 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 glykémii. 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, vedlo snížení RT_G ke zvýšení UGE v rozsahu 77 g/den až 119 g/den; 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. Bylo pozorováno střední zvýšení (většinou < 400 ml až 500 ml) denního objemu moči, které se zmírnilo během několika 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 glykémie, 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 glykémie 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 dvojitě 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 ≥ 65 let a 513 pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. 58 % pacientů mělo body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m². V klinickém vývojovém programu bylo hodnoceno 1 085 pacientů s výchozí hodnotou eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m².

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 5). Celkově poskytl kanagliflozin klinicky a statisticky významné ($p < 0,001$) výsledky ve srovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), v procentu pacientů, kteří dosáhli $HbA_{1c} < 7\%$, 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 5). Kanagliflozin dávkovaný pomocí titračního režimu vedl při kontrole glykemie v porovnání s placebem ke klinicky a statisticky významným ($p < 0,001$) výsledkům, včetně HbA_{1c} a změny výchozích hodnot FPG, a ke statisticky významnému ($p < 0,01$) zlepšení procenta pacientů, kteří dosáhli $HbA_{1c} < 7\%$. Navíc byla v porovnání s placebem pozorována snížení tělesné hmotnosti a systolického krevního tlaku.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií^a

Dvojkombinace s metforminem (26 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin		Placebo + metformin (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	88,7	85,4	86,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trojkombinace s metforminem a sulfonylureou (26 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin a sulfonylurea		Placebo + metformin a sulfonylurea (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,13	8,13	8,12
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	93,5	93,5	90,8
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-2,1	-2,6	-0,7

Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1;-0,7)	-2,0 ^b (-2,7;-1,3)	N/A ^c
Doplňková léčba s inzulinem^d (18 týdnů)			
	Kanagliflozin + inzulin		Placebo + inzulin (n = 565)
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,33	8,27	8,20
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Tělesná hmotnost			
Počáteční (průměr) v kg	96,9	96,7	97,7
Změna od počátku v % (upravený průměr)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c
Trojkombinace s metforminem a sitagliptinem^e (26 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin a sitagliptin^g (n = 107)		Placebo + metformin a sitagliptin (n = 106)
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,53		8,38
Změna od počátku (upravený průměr)	-0,91		-0,01
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)		
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	32 ^f		12
Hladina plasmatické glukózy nalačno (mg/dl)			
Počáteční (průměr)	186		180
Změna od počátku (upravený průměr)	-30		-3
Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)	-27 ^b (-40; -14)		
Tělesná hmotnost			
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 ^b (-2,7; -0,9)		

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

^b p < 0,001 ve srovnání s placebem.

^c Neaplikovatelné.

^d Kanagliflozin jako přídatná léčba k inzulinu (s dalším antidiabetikem nebo bez něj).

^e Kanagliflozin 100 mg v dávce zvyšované na 300 mg

^f p < 0,01 v porovnání s placebem

^g 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_{1c}, v procentu pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7 %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve snížení tělesné hmotnosti, jak je ukázáno v tabulce 6.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií s kanagliflozinem podávaným dvakrát denně^a

	Kanagliflozin		Placebo (n = 93)
	50 mg dvakrát denně (n = 93)	150 mg dvakrát denně (n = 93)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Tělesná hmotnost			
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 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii.

^b p < 0,001 ve srovnání s placebem.

^c Neaplikovatelné.

^d p = 0,013 ve srovnání s placebem.

Aktivní látkou kontrolované studie

Kanagliflozin byl srovnáván s glimepiridem jako součást dvojkombinace s metforminem a porovnáván se sitagliptinem jako součást trojkombinace s metforminem a sulfonylureou (tabulka 7). Kanagliflozin 100 mg ve dvojkombinaci s metforminem poskytl podobné snížení HbA_{1c} od počátečních hodnot a 300 mg poskytlo vyšší snížení (p < 0,05) HbA_{1c} 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 sulfonylureou se u kanagliflozinu prokázala noninferiorita (p < 0,05) a vyšší (p < 0,05) snížení HbA_{1c} 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 7: Výsledky účinnosti z aktivní látkou kontrolovaných klinických studií^a

Srovnání s glimepiridem v dvojkombinaci s metforminem (52 týdnů)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titrovaný) + metformin (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA_{1c} (%)			
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 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	53,6	60,1	55,8
Tělesná hmotnosti			
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 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Srovnání se sitagliptinem v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou (52 týdnů)			
	Kanagliflozin 300 mg + metformin a sulfonylurea (n = 377)		Sitagliptin 100 mg + metformin a sulfonylurea (n = 378)
HbA_{1c} (%)			
Počáteční (průměr)	8,12		8,13
Změna od počátku (upravený průměr)	-1,03		-0,66
Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
Pacienti (%) dosáhnuvší HbA_{1c} < 7 %	47,6		35,3
Tělesná hmotnosti			
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 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

^a Intent-to-treat populace za použití posledního pozorování ve studii před podáním záchranné glykemické léčby.

^b p < 0,05.

^c Neaplikovatelné.

^d 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_{1c} (tabulka 8).

Tabulka 8: výsledky 26 týdnů trvající, aktivním komparátorem kontrolované klinické studie kanagliflozinu jako zahajovací kombinální léčby s metforminem*

Parametr účinnosti	Metformin XR (n = 237)	Kanagliflozin 100 mg (n= 237)	Kanagliflozin 300 mg (n = 238)	Kanagliflozin 100 mg + metformin XR (n = 237)	Kanagliflozin 300 mg + metformin XR (n = 237)
HbA_{1c} (%)					
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)
Procento pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7 %	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Tělesná hmotnost					
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)†		-0,9 ^{§§} (-1,6; -0,2)	-1,8 [§] (-2,6; -1,1)	-1,4‡ (-2,1; -0,6)	-2,1‡ (-2,9; -1,4)

-
- * Intent-to-treat populace
 - † Průměr získaný metodou nejmenších čtverců upravený na kovariáty včetně výchozí hodnoty a stratifikačního faktoru
 - ‡ Upravená hodnota $p = 0,001$
 - § Upravená hodnota $p < 0,01$
 - §§ Upravená hodnota $p < 0,05$

Zvláštní populace

Ve třech studiích u zvláštních populací (starší pacienti, pacienti s eGFR 30 ml/min/1,73 m² až < 50 ml/min/1,73 m² a pacienti s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění) byl kanagliflozin přidán k současně stabilní léčbě diabetu (dieta, monoterapie nebo kombinální 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 současné léčbě diabetu (antidiabetika a/nebo dieta a cvičení) se účastnilo dvojité zaslepené placebo kontrolované studie trvající 26 týdnů. Ve srovnání s placebem byly pozorovány statisticky významné ($p < 0,001$) změny od počátečního HbA_{1c} 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 m² až < 60 ml/min/1,73 m²

V souhrnné analýze pacientů ($n = 721$) s bazální hodnotou eGFR 45 ml/min/1,73 m² až < 60 ml/min/1,73 m² kanagliflozin způsobil klinicky významné snížení HbA_{1c} 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 m² až < 60 ml/min/1,73 m² 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 m² až < 60 ml/min/1,73 m² 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 tomografií (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 spojované 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_{1c} > 10 až ≤ 12 %

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

Kardiovaskulární výsledky v programu CANVAS

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 (integrovaná 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 trvání expozice bylo 149 týdnů (223 týdnů ve studii CANVAS a 94 týdnů ve studii

CANVAS-R). Přežití na léčbě bylo v rámci obou studií dosaženo 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_{1c} byla 8,2 % a střední hodnota doby trvání diabetu byla 13,5 roku.

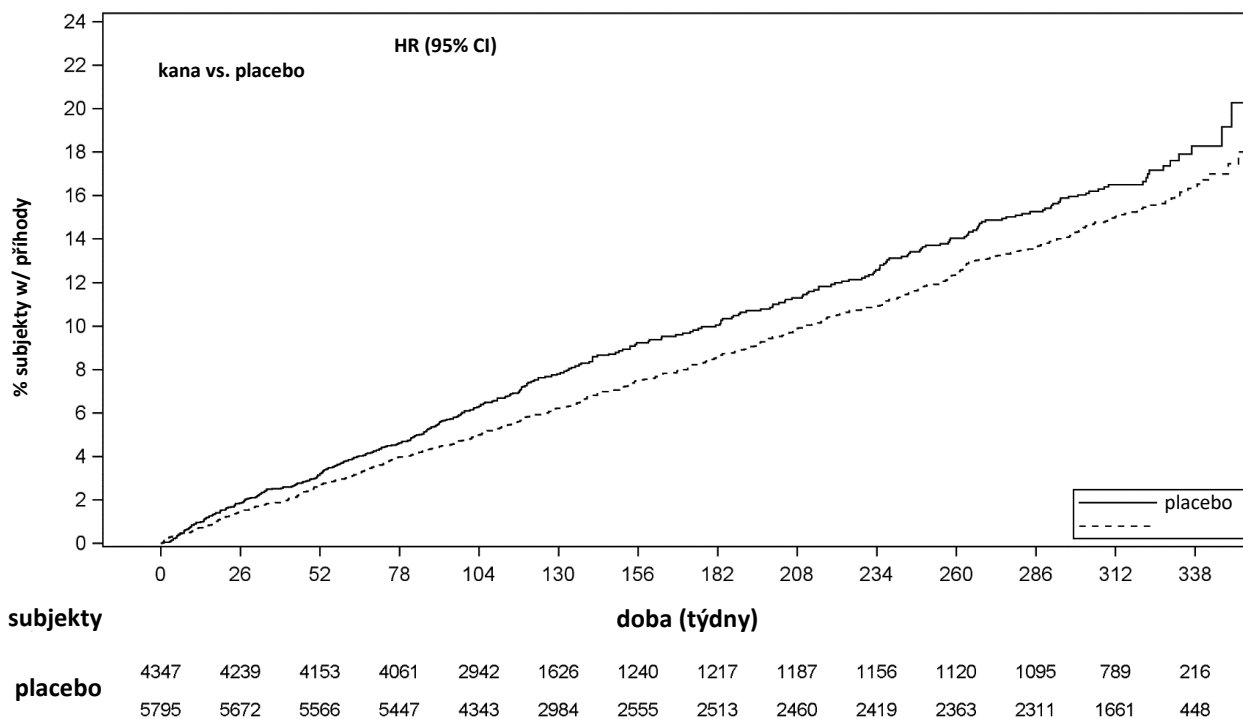
Výchozí renální funkce byly normální nebo mírně zhoršené u 80 % pacientů a středně zhoršené u 20 % pacientů (střední hodnota eGFR 77 ml/min/1,73 m²). Při zařazení byli pacienti léčeni jedním nebo více antidiabetickými léčivými přípravky včetně metforminu (77 %), inzulinu (50 %) a sulfonylurey (43 %).

Primárním cílem hodnocení v programu CANVAS byla doba do prvního výskytu velké nežádoucí kardiovaskulární příhody. Sekundárními cíly 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).

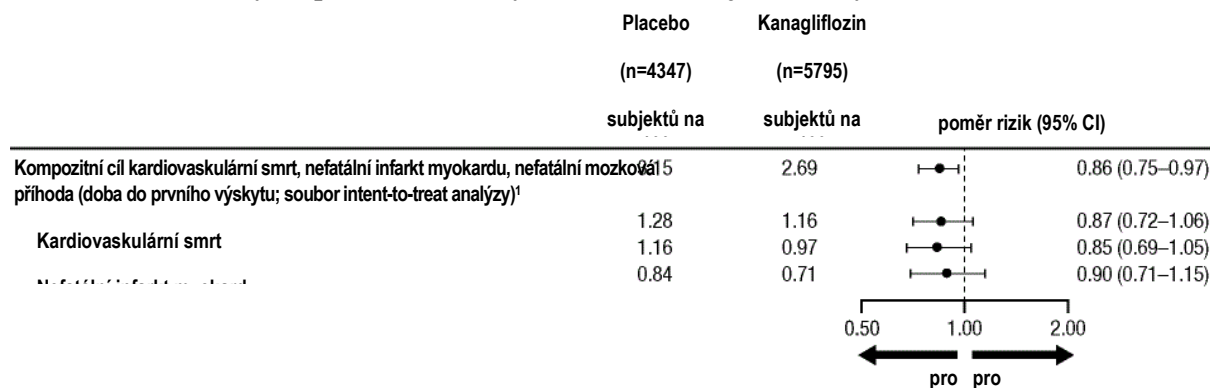
Obrázek 1: doba do prvního výskytu velké nežádoucí kardiovaskulární příhody



2 011 pacientů mělo eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m². Zjištění ohledně velké nežádoucí kardiovaskulární příhody u této podskupiny byla konzistentní s celkovými zjištěními.

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 složený cíl hodnocení a jeho složky



¹ 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 cíle hodnocení

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).

Kanagliflozin 100 mg byl také zkoumán u dospělých s diabetem typu 2 a diabetickou nefropatií s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 30 až < 90 ml/min/1,73 m² a s albuminurií (> 33,9 až 565,6 mg/mmol kreatininu). O kombinaci pevných dávek kanagliflozinu/metforminu nejsou v této pacientské populaci žádné informace.

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}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 Cl_{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 (Cl_{CR} 50 ml/min až < 80 ml/min), 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{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 onemocněním ledvin v terminálním stadiu (ESKD) na hemodialýze.

C_{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 ESKD 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_{∞} 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 (≥ 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 ≥ 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 saturevatelná 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 potkanů 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 uchovávání

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

Vícečetné balení obsahující 180 (3x60) potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními 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: 18. prosince 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2022

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