

## 1. NÁZOV LIEKU

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Vokanamet 150 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

### Vokanamet 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Jedna tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 50 mg kanagliflozínu, a 1 000 mg metformíniumchloridu.

### Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

### Vokanamet 150 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Jedna tableta obsahuje kanagliflozín hemihydrát, čo zodpovedá 150 mg kanagliflozínu, a 1 000 mg metformíniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

### Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

### Vokanamet 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

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

### Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

### Vokanamet 150 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Vokanamet je indikovaný dospelým s diabetes mellitus typu 2 ako doplnok k diéte a k cvičeniu:

- u pacientov, ktorým nimi tolerovaná maximálna dávka samotného metformínu neposkytuje dostatočnú kontrolu
- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu u pacientov, ktorým metformín a tieto lieky neposkytujú dostatočnú kontrolu
- u pacientov, ktorí sú už liečení kombináciou kanagliflozínu a metformínu vo forme samostatných tabliet.

Výsledky štúdie, pokiaľ ide o kombináciu terapií, účinky na kontrolu glykémie a kardiovaskulárne príhody a študované populácie, pozri v časti 4.4, 4.5 a 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR]  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

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

U pacientov, ktorým maximálna tolerovaná dávka metformínu neposkytuje dostatočnú kontrolu

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

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

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

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

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

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

Ak sa Vokanamet používa ako prídavná liečba s inzulínom alebo inzulínovým sekretagógom (napr. sulfonylurea), je potrebné zvážiť nižšiu dávku inzulínu alebo inzulínového sekretagóga na zníženie rizika hypoglykémie (pozri časti 4.5 a 4.8).

### Osobitné skupiny pacientov

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

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

Vokanamet je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým zlyhaním obličiek (eGFR  $< 30$  ml/min) (pozri časť 4.3).

eGFR (glomerulárna filtrácia, z angl. glomerular filtration) sa má vyhodnotiť pred začatím liečby liekmi obsahujúcimi metformín, a potom aspoň raz ročne. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších ľudí sa má funkcia obličiek vyhodnocovať častejšie, napr. každých 3-6 mesiacov.

Najlepšie je rozdeliť maximálnu dennú dávku metformínu do 2-3 denných dávok.

Predtým, ako sa zvažuje začatie podávania metformínu u pacientov s eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sa majú posúdiť rizikové faktory, ktoré môžu zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná adekvátna sila Vokanamet, majú sa použiť jednotlivé komponenty individuálne namiesto kombinácie fixnej dávky (pozri tabuľku 1).

**Tabuľka 1: Odporúčania na úpravu dávky**

eGFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Metformín	Kanagliflozín
60 – 89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. V súvislosti s poklesom renálnej funkcie je možné zvážiť zníženie dávky.	Maximálna celková denná dávka je 300 mg.
45 – 59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je najviac polovica maximálnej dávky.	Kanagliflozín sa nemá použiť. Pacienti, ktorí tolerujú kanagliflozín, ho môžu ďalej užívať v maximálnej celkovej dennej dávke 100 mg.
30 – 44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je najviac polovica maximálnej dávky.	Kanagliflozín sa nemá použiť.
$< 30$	Metformín je kontraindikovaný.	Kanagliflozín sa neskúmal pri ťažkej poruche funkcie obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene*

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

#### *Pediatrická populácia*

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

## Spôsob podávania

Na perorálne použitie

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

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť ihneď ako si pacient spomenie, ak už nenastal čas nasledujúcej dávky. V tomto prípade má pacient preskočiť vynechanú dávku a užiť liek v nasledujúcom pravidelnom čase.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Ktorýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- Diabetická prekóma;
- Ťažké zlyhanie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.2 a 4.4);
- Akútny stav s potenciálom zmeniť funkciu obličiek, napríklad: dehydratácia, závažná infekcia, šok (pozri časť 4.4);
- Akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, napríklad: srdcové alebo respiračné zlyhanie, nedávny infarkt myokardu, šok;
- Porucha funkcie pečene, akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus (pozri časti 4.2 a 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení renálnych funkcií alebo kardiorespiračnom ochorení alebo sepe. Akumulácia metformínu sa vyskytuje pri akútnom zhoršení renálnych funkcií a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (ťažká hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín), sa má užívanie Vokamet dočasne ukončiť a odporúča sa vyhľadať lekára.

Liečba liekmi, ktoré akútne poškodzujú renálnu funkciu (ako antihypertenzíva, diuretiká a nesteroidné protizápalové lieky [non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID]) sa má u pacientov liečených Vokametom začínať opatrne. Ďalšie rizikové faktory pre laktátovú acidózu sú nadmerný príjem alkoholu, hepatická insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes, ketóza, predĺžené hladovanie a akýkoľvek stav súvisiaci s hypoxiou, ako aj súbežné užívanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia majú byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, abdominálnou bolesťou, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorej nasleduje kóma. V prípade podozrivých príznakov má pacient prestať užívať Vokamet a ihneď vyhľadať lekársku pomoc. Diagnostickými laboratórnymi ukazovateľmi sú znížené pH krvi (< 7,35), zvýšené hladiny laktátu v plazme (> 5 mmol/l) a zväčšené aniónové okno a pomer laktát/pyruvát.

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

#### Funkcia obličiek

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

Účinnosť kanagliflozínu pri kontrole glykémie závisí na funkcii obličiek, a účinnosť je znížená u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek a pravdepodobne sa nedostaví u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl < 60 ml/min bola hlásená vyššia incidencia nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia), obzvlášť s 300 mg dávkou. Navyše u týchto pacientov bolo hlásených viac prípadov zvýšenej hladiny draslíka a väčšie zvýšenia kreatinínu v sére a dusíka močoviny v krvi (blood urea nitrogen, BUN) (pozri časť 4.8).

Dávka kanagliflozínu sa má preto obmedziť na 100 mg denne u pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl < 60 ml/min a kanagliflozín sa nemá používať na kontrolu glykémie u pacientov s pretrvávajúcou hodnotou eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo CrCl < 45 ml/min (pozri časť 4.2).

#### Podávanie jódových kontrastných látok

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť ku kontrastnou látkou indukovanvej nefropatii, vedúcej k akumulácii metformínu a zvýšenému riziku laktátovej acidózy. Liečba Vokanametom sa má prerušiť pred alebo v čase zobrazovacích procedúr a má sa obnoviť po najmenej 48 hodinách, za predpokladu, že bola opätovne vyšetrená funkcia obličiek a zistilo sa, že je stabilná (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### Operácia

Vokanamet obsahuje metformín, preto je potrebné liečbu Vokanametom prerušiť v čase operácie pod celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečbu možno obnoviť najskôr 48 hodín po operácii alebo po opätovnom začatí perorálnej výživy a za predpokladu, že bola opätovne vyšetrená funkcia obličiek a zistilo sa, že je stabilná.

#### Užívanie u pacientov s rizikom nežiaducich reakcií súvisiacich s objemovou depléciou

Vzhľadom na mechanizmus účinku indukuje kanagliflozín osmotickú diurézu zvýšením exkrécie glukózy močom (urinary glucose excretion, UGE), čo môže znížiť intravaskulárny objem a znížiť tlak krvi (pozri časť 5.1). V kontrolovaných klinických štúdiách s kanagliflozínom sa vyšší výskyt nežiaducich reakcií spojených s objemovou depléciou (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia alebo hypotenzia) pozoroval častejšie pri dennej dávke 300 mg a častejšie v prvých troch mesiacoch liečby (pozri časť 4.8).

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, u ktorých pokles tlaku krvi vyvolaný kanagliflozínom môže predstavovať riziko, napr. u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením, pacientov s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pacientov liečených antihypertenzívami s hypotenziou v anamnéze, pacientov na diuretikách alebo u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) (pozri časti 4.2 a 4.8).

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

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

U pacientov užívajúcich Vokanamet sa v prípade pridružených stavov, ktoré môžu viesť k deplécii objemu (napr. gastrointestinálne ochorenie), odporúča starostlivé sledovanie stavu objemu (napr.

fyzické vyšetrenie, meranie tlaku krvi, laboratórne vyšetrenia vrátane testu funkcie obličiek) a sérových elektrolytov. Dočasné prerušenie liečby Vokanametom sa môže zväziť u pacientov, u ktorých vznikne objemová deplécia počas liečby Vokanametom, kým sa tento stav neupraví. Ak sa liečba preruší, je potrebné zväziť častejšie sledovanie glukózy.

### Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi kotransportéra sodíka a glukózy 2 (sodium glucose cotransporter 2, SGLT2), vrátane kanagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich a smrteľných prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický, s len mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, nižšími ako 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach kanagliflozínu. Riziko výskytu DKA sa zdá byť vyššie u pacientov so stredne závažne až závažne zníženou funkciou obličiek, ktorí potrebujú inzulín.

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

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

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba Vokanametom sa môže obnoviť, ak je hladina ketónov normálna a po stabilizovaní stavu pacienta.

Pred začatím liečby Vokanametom sa majú zväziť faktory v anamnéze pacienta, ktoré ho môžu predisponovať ku ketoacidóze.

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

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

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

### Amputácie dolných končatín

V dlhodobých klinických štúdiách s kanagliflozínom u pacientov s diabetom 2. typu s preukázaným kardiovaskulárnym ochorením (cardiovascular disease, CVD) alebo aspoň s dvoma rizikovými faktormi pre CVD bol kanagliflozín spojený so zvýšeným rizikom amputácie dolných končatín v porovnaní s placebom (0,63 v porovnaní s 0,34 udalosti na 100 pacientorokov) a tento nárast sa vyskytol primárne na prste na nohe a v strednej časti chodidla) (pozri časť 4.8). V dlhobehj klinickej štúdií u pacientov s diabetom 2. typu a s diabetickým ochorením obličiek nebol pozorovaný žiadny rozdiel v riziku amputácie dolných končatín u pacientov liečených dávkou 100 mg kanagliflozínu v porovnaní s placebom. V tejto štúdií boli použité bezpečnostné opatrenia uvedené nižšie. Keďže

nebol stanovený základný mechanizmus, rizikové faktory pre amputáciu, okrem všeobecných rizikových faktorov, nie sú známe.

Pred začatím liečby Vokanametom sa majú zvážiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré môžu zvýšiť riziko amputácie. V rámci preventívnych opatrení sa má venovať pozornosť starostlivému monitorovaniu pacientov s vyšším rizikom prípadov amputácií a poradenstvu pre pacientov o dôležitosti bežnej preventívnej starostlivosti o nohy a o udržiavanie adekvátnej hydratácie. Môže sa tiež zvážiť ukončenie liečby Vokanametom u pacientov, u ktorých sa rozvinú príznaky, ktoré môžu predchádzať amputácii, ako je kožný vred dolnej končatiny, infekcia, osteomyelitída alebo gangréna.

#### Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie Vokanametom prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

#### Zvýšený hematokrit

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

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

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

#### Genitálne mykotické infekcie

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

#### Infekcie močových ciest

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady komplikovaných infekcií močových ciest vrátane pyelonefritídy a urosepsy u pacientov liečených kanagliflozínom, čo často viedlo k prerušeniu liečby. U pacientov s komplikovanými infekciami močových ciest je potrebné zvážiť dočasné prerušenie liečby kanagliflozínom.

## Zlyhanie srdca

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

## Laboratórne hodnotenie moču

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

## Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

## Kanagliflozín

### Farmakodynamické interakcie

#### Diuretiká

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

Užívanie kanagliflozínu sa neodporúča u pacientov užívajúcich kľúčkové diuretiká.

#### Inzulín and inzulínové sekretagóga

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

### Farmakokinetické interakcie

#### Účinky iných liekov na kanagliflozín

Metabolizmus kanagliflozínu prebieha primárne glukuronidovou konjugáciou sprostredkovanou UDP glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9) a 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozín je transportovaný P-glykoproteínom (P-gp) a proteínom zodpovedným za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP).

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

Ak sa musí kombinovaný induktor týchto UGT enzýmov a transportných bielkovín podávať súbežne s kanagliflozínom, je vhodné na zhodnotenie odpovede na kanagliflozín sledovať kontrolu glykémie.



V prípade, že sa induktor týchto UGT enzýmov musí podávať súbežne s kanagliflozínom, možno zvážiť zvýšenie dávky Vokanametu obsahujúcu 150 mg dvakrát denne, ak pacienti v súčasnosti tolerujú dávku 50 mg kanagliflozínu dvakrát denne a vyžadujú si dodatočnú kontrolu glykémie (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

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

### Účinky kanagliflozínu na iné lieky

#### *Digoxín*

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

#### *Dabigatran*

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

#### *Simvastatín*

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

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

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

### Interferencia liekových/laboratórnych vyšetrení

#### Testovanie 1,5-AG

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

Metformín

Súbežné užívanie, ktoré sa neodporúča

#### Alkohol

Vzhľadom na to, že Vokanamet obsahuje liečivo metformín, intoxikácia alkoholom sa spája so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy (najmä v prípade hladovania, podvýživy alebo poškodenia pečene) (pozri časť 4.4). Je potrebné vyhnúť sa konzumácii alkoholu a liekov obsahujúcich alkohol.

#### Jódové kontrastné látky

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok pri röntgenologických vyšetreniach môže vyvolať zlyhanie obličiek vedúce k akumulácii metformínu a riziku laktátovej acidózy. Preto sa musí liečba Vokanametom prerušiť pred alebo v čase zobrazovacích procedúr a má sa obnoviť po najmenej 48 hodinách, za predpokladu, že bola opätovne vyšetrená funkcia obličiek a zistilo sa, že je stabilná (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Katiónové lieky

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

#### Kombinácie, ktoré vyžadujú opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaducim spôsobom ovplyvniť funkciu obličiek, čo môže viesť k zvýšeniu rizika laktátovej acidózy, napr. NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), ACE inhibítorov, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretiká, najmä kľúčkových diuretiká. Ak sa začína s užívaním alebo sa užívajú takéto lieky v kombinácii s Vokanametom, je potrebné starostlivé monitorovanie funkcie obličiek.

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

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

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

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

Vokanamet sa nemá užívať počas gravidity. Ak sa zistí gravidita, liečba Vokanametom sa má ukončiť.

## Dojčenie

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

## Fertilita

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

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Kanagliflozín

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť kanagliflozínu bola hodnotená u 22 645 pacientov s diabetom typu 2 vrátane vyhodnotenia kanagliflozínu v kombinácii s metformínom u 16 334 pacientov. Navyše sa uskutočnila 18-týždňová dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia fázy 2 s dávkovaním dvakrát denne (kanagliflozín 50 mg alebo 150 mg ako prídavná liečba s metformínom 500 mg) u 279 pacientov, z ktorých 186 pacientov bolo liečených kanagliflozínom ako prídavnou liečbou s metformínom.

Primárne hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti bolo vykonané pomocou zlúčenej analýzy (n = 2 313) štyroch 26-týždňových placebo kontrolovaných klinických štúdií (monoterapia a prídavná terapia s metformínom, metformínom a sulfonylureou, a metformínom a pioglitazónom). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby boli hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou, vulvovaginálna kandidóza, infekcia močového traktu a polyúria alebo polakizúria (t. j. časté močenie). Nežiaduce účinky vedúce k ukončeniu liečby u  $\geq 0,5$  % všetkých pacientov liečených kanagliflozínom v týchto štúdiách boli vulvovaginálna kandidóza (0,7 % pacientok) a balanitída alebo balanopostitída (0,5 % pacientov). Uskutočnili sa ďalšie analýzy bezpečnosti (vrátane dlhodobých údajov) z údajov z celého programu s kanagliflozínom (placebom a aktívne kontrolované štúdie) na zhodnotenie hlásených nežiaducich reakcií pre identifikáciu nežiaducich reakcií (pozri tabuľku 2) (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

**Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebom kontrolovaných štúdií<sup>e</sup>, aktívne kontrolovaných štúdií<sup>e</sup> a postmarketingových skúseností**

<b>Trieda orgánových systémov</b> Frekvencia	<b>Nežiaduce reakcie</b>
<b><i>Infekcie a nákazy</i></b>	
veľmi časté	vulvovaginálna kandidóza <sup>b,j</sup>
časté	balanitída alebo balanopostitída <sup>b,k</sup> , infekcia močových ciest <sup>c</sup> (po uvedení na trh boli hlásené pyelonefritída a urosepsa)
neznáme	Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna) <sup>d</sup>
<b><i>Poruchy imunitného systému</i></b>	
zriedkavé	anafylaktická reakcia
<b><i>Poruchy metabolizmu a výživy</i></b>	
veľmi časté	hypoglykémia v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureou <sup>c</sup>
menej časté	dehydratácia <sup>a</sup>
zriedkavé	diabetická ketoacidóza <sup>b</sup>
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>	
menej časté	posturálny závrat <sup>a</sup> , synkopa <sup>a</sup>
<b><i>Poruchy ciev</i></b>	
menej časté	hypotenzia <sup>a</sup> , ortostatická hypotenzia <sup>a</sup>
<b><i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i></b>	
časté	zápcha, smäd <sup>f</sup> , nauzea
<b><i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i></b>	
menej časté	citlivosť na svetlo, vyrážka <sup>g</sup> , urtikária
zriedkavé	angioedém
<b><i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i></b>	
menej časté	zlomenina kosti <sup>h</sup>
<b><i>Poruchy obličiek a močových ciest</i></b>	
časté	polyúria alebo polakizúria <sup>i</sup>
menej časté	zlyhanie obličiek (najmä v spojitosti s depléciou objemu)
<b><i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i></b>	
časté	dyslipidémia <sup>l</sup> , zvýšený hematokrit <sup>b,m</sup>
menej časté	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi <sup>b,n</sup> , zvýšenie hladiny urey v krvi <sup>b,o</sup> , zvýšenie hladiny draslíka v krvi <sup>b,p</sup> , zvýšenie hladiny fosfátov v krvi <sup>q</sup>
<b><i>Chirurgické a liečebné postupy</i></b>	
menej časté	amputácie dolných končatín (najmä prsta na nohe a strednej časti chodidla) hlavne u pacientov s vysokým rizikom ochorenia srdca <sup>b</sup>

- <sup>a</sup> Súvisiace s depléciou objemu; pozri časť 4.4 a opis nežiaducich reakcií (adverse reaction, AR) nižšie.
- <sup>b</sup> Pozri časť 4.4 a opis AR nižšie.
- <sup>c</sup> Pozri opis AR nižšie.
- <sup>d</sup> Pozri časť 4.4.
- <sup>e</sup> Profil údajov o bezpečnosti z jednotlivých pivotných štúdií (vrátane štúdií u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek; starších pacientov [vo veku  $\geq 55$  rokov až  $\leq 80$  rokov], pacientov so zvýšeným cerebrovaskulárnym a renálnym rizikom) boli vo všeobecnosti konzistentné s nežiaducimi reakciami identifikovanými v tejto tabuľke.
- <sup>f</sup> Smäd zahŕňa pojmy smäd, sucho v ústach a polydipsia.
- <sup>g</sup> Vyrážka zahŕňa pojem erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pruritická vyrážka, pustulárna vyrážka a vezikulárna vyrážka.
- <sup>h</sup> Súvisiace so zlomeninou kostí; pozri opis AR nižšie.
- <sup>i</sup> Polyúria alebo polakizúria zahŕňa pojmy polyúria, polakizúria, nutkanie na močenie, noktúria a zvýšený objem moču.
- <sup>j</sup> Vulvovaginálna kandidóza zahŕňa pojmy vulvovaginálna kandidóza, vulvovaginálna mykotická infekcia, vulvovaginitída, vaginálna infekcia, vulvitída a genitálna mykotická infekcia.
- <sup>k</sup> Balanitída alebo balanopostitída zahŕňa pojmy balanitída, balanopostitída, kandidóza balanitída a genitálna mykotická infekcia.
- <sup>l</sup> Priemerné percentuálne zvýšenia oproti východiskovej hodnote boli pre kanagliflozín 100 mg a 300 mg v porovnaní s placebom nasledovné: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % *verzus* 0,9 %; HDL-cholesterol 9,4 % a 10,3 % *verzus* 4,0 %; LDL-cholesterol 5,7 % a 9,3 % *verzus* 1,3 %; non-HDL-cholesterol 2,2 % a 4,4 % *verzus* 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % *verzus* 7,6 %.
- <sup>m</sup> Priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote hematokritu boli 2,4 % a 2,5 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,0 % pre placebo.
- <sup>n</sup> Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote kreatinínu boli 2,8 % a 4,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 1,5 % pre placebo.
- <sup>o</sup> Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote urey v krvi boli 17,1 % a 18,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 2,7 % pre placebo.
- <sup>p</sup> Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote draslíka v krvi boli 0,5 % a 1,0 % pre kanagliflozín 100 mg resp. 300 mg, v porovnaní s 0,6 % pre placebo.
- <sup>q</sup> Priemerné percentuálne zmeny oproti východiskovej hodnote fosfátov v sére boli 3,6 % a 5,1 % pre kanagliflozín 100 mg a 300 mg, v porovnaní s 1,5 % pre placebo.

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### Amputácia dolných končatín

U pacientov s diabetom 2. typu s preukázaným kardiovaskulárnym ochorením alebo aspoň s dvoma rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenie bolo užívanie kanagliflozínu spojené s nárastom rizika amputácie dolných končatín, ako sa pozorovalo v integrovanom programe CANVAS, ktorý pozostával z dvoch veľkých, dlhodobých, randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií CANVAS a CANVAS-R, ktoré hodnotili 10 134 pacientov. Nerovnováha sa vyskytla už v prvých 26 týždňoch liečby. Pacienti v štúdiách CANVAS resp. CANVAS-R boli sledovaní v priemere 5,7 resp. 2,1 roka. Bez ohľadu na liečbu kanagliflozínom alebo placebom bolo riziko amputácie najvyššie u pacientov s predchádzajúcou amputáciou v základnej anamnéze, ochorenia periférnych ciev a neuropatie. Riziko amputácie dolných končatín nebolo závislé od dávky. Výsledky amputácií pre integrovaný program CANVAS sú uvedené v tabuľke 3.

Nebol pozorovaný žiadny rozdiel v riziku amputácie dolných končatín spojenom s užívaním dávky 100 mg kanagliflozínu v porovnaní s placebom (1,2 v porovnaní s 1,1 príhody na 100 pacientorokov, [HR: 1,11; 95 % CI 0,79, 1,56]) v dlhodobej štúdií renálnych výsledkov CREDENCE u 4 397 pacientov s diabetom 2. typu a diabetickým ochorením obličiek (pozri časť 4.4). V iných štúdiách diabetu 2. typu s kanagliflozínom, ktoré zahŕňali všeobecnú diabetickú populáciu 8 114 pacientov, nebol v porovnaní s kontrolnou liečbou pozorovaný žiadny rozdiel v riziku amputácie dolných končatín.

**Tabuľka 3: Integrovaná analýza amputácií v CANVAS a CANVAS-R**

	<b>Placebo N = 4344</b>	<b>kanagliflozín N = 5790</b>
Celkový počet subjektov s výskytom, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)

Miera výskytu (na 100 pacientorokov)	0,34	0,63
HR (95 % CI) v porovnaní s placebom		1,97 (1,41; 2,75)
Menšia amputácia, n (%) <sup>*</sup>	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Väčšia amputácia, n (%) <sup>†</sup>	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Poznámka: Incidencia je založená na počte pacientov s aspoň jednou amputáciou a nie na celkovom počte amputačných zákrokov. Sledovanie pacienta sa počíta od prvého dňa do dátumu prvého amputačného zákroku. Niektorí pacienti mali viac ako jednu amputáciu. Percento menších a väčších amputácií je založené na najvyššej úrovni amputácie u každého pacienta.

\* Prst na nohe a stredná časť chodidla

† Členok, pod kolenom a nad kolenom

U pacientov v rámci programu CANVAS, ktorí podstúpili amputáciu, boli najčastejšími miestami (71 %) v oboch liečebných skupinách prst na nohe a stredná časť chodidla (pozri tabuľku 3). Viacnásobné amputácie (niektoré zahŕňajúce obe dolné končatiny) boli pozorované zriedkavo a v podobných podieloch v oboch liečebných skupinách.

Najčastejšie zdravotné stavy spojené s potrebou amputácie v oboch liečebných skupinách boli infekcie dolných končatín, diabetické vrede na nohe, ochorenie periférnych artérií a gangréna (pozri časť 4.4).

#### Nežiaduce reakcie súvisiace s depléciou objemu

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

V jednej zo špecializovaných dlhodobých kardiovaskulárnych štúdií (CANVAS), kde boli vo všeobecnosti starší pacienti s vyššou mierou komplikácií súvisiacich s diabetom, bola incidencia nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu 2,3 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 100 mg, 2,9 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 300 mg a 1,9 na 100 pacientorokov pre placebo.

Na posúdenie rizikových faktorov týchto nežiaducich reakcií bola vykonaná väčšia zlúčená analýza (N = 12 441) pacientov z 13 kontrolovaných štúdií fázy 3 a fázy 4 s použitím oboch dávok kanagliflozínu. V tejto zlúčenej analýze mali pacienti liečení kľúčovými diuretikami, pacienti s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pacienti vo veku ≥ 75 rokov vo všeobecnosti vyššiu incidencia týchto nežiaducich reakcií. U pacientov liečených kľúčovými diuretikami bola incidencia 5,0 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 100 mg a 5,7 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní so 4,1 na 100 pacientorokov expozície v kontrolnej skupine. U pacientov s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bola incidencia 5,2 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 100 mg a 5,4 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní so 3,1 na 100 pacientorokov expozície v kontrolnej skupine. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov bola incidencia 5,3 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 100 mg a 6,1 na 100 pacientorokov pre kanagliflozín 300 mg v porovnaní so 2,4 na 100 pacientorokov expozície v kontrolnej skupine (pozri časti 4.2 a 4.4).

V cielenej kardiovaskulárnej štúdií a väčšej zlúčenej analýze, ako aj v cielenej štúdií renálnych výsledkov nebol pri kanagliflozine zvýšený počet prerušenia liečby kvôli nežiaducim reakciám spojených s depléciou objemu ani počet nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu.

#### Hypoglykémia v prídavnej liečbe s inzulínom alebo inzulínovými sekretagógmi

V liečebných skupinách vrátane placeba bola frekvencia hypoglykémie pri použití v monoterapii alebo ako prídavná liečba k metformínu nízka (približne 4 %). Keď sa kanagliflozín pridal k liečbe inzulínom, hypoglykémia sa pozorovala u 49,3 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne, u 48,2 % pacientov liečených kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne a u 36,8 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo a závažná hypoglykémia sa vyskytla u 1,8 % pacientov

liečených kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne, u 2,7 % pacientov liečených kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne a u 2,5 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Keď sa kanagliflozín pridal k liečbe sulfonylureou, hypoglykémia bola pozorovaná u 4,1 % pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg jedenkrát denne, u 12,5 % pacientov liečených kanagliflozínom 300 mg jedenkrát denne a u 5,8 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo (pozri časti 4.2 a 4.5).

### Genitálne mykotické infekcie

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

Kandidová balanitída alebo balanopostitída sa vyskytovala u pacientov s mierou 2,98 resp. 0,79 prípadov na 100 pacientorokov pri podávaní kanagliflozínu resp. placeba v uvedenom poradí. Spomedzi pacientov užívajúcich kanagliflozín malo 2,4 % viac ako jednu infekciu. Prerušenie užívania kanagliflozínu pacientmi v dôsledku kandidovej balanitídy alebo balanopostitídy sa vyskytlo v miere 0,37 prípadov na 100 pacientorokov. Fimóza bola hlásená s mierou 0,39 resp. 0,07 prípadov na 100 pacientorokov pri podávaní kanagliflozínu resp. placeba v uvedenom poradí. Obriezka bola vykonaná s mierou 0,31 resp. 0,09 prípadov na 100 pacientorokov pri podávaní kanagliflozínu resp. placeba v uvedenom poradí (pozri časť 4.4).

### Infekcie močových ciest

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

Po uvedení lieku na trh však boli hlásené prípady komplikovaných infekcií močových ciest vrátane pyelonefritídy a urosepsy u pacientov liečených kanagliflozínom, čo často viedlo k prerušeniu liečby.

### Zlomenina kosti

V kardiovaskulárnej štúdií (CANVAS) so 4 327 liečenými pacientmi s preukázaným kardiovaskulárnym ochorením alebo aspoň s dvoma rizikovými faktormi kardiovaskulárneho ochorenia bola miera incidencie všetkých potvrdených zlomenín kosti 1,6; 1,8 a 1,1 na 100 pacientorokov sledovanej expozície kanagliflozínu 100 mg, kanagliflozínu 300 mg a placebu v uvedenom poradí, pričom prvotná nerovnováha miery zlomenín sa vyskytovala počas prvých 26 týždňov liečby.

V dvoch ďalších dlhodobých štúdiách a v štúdiách vykonaných vo všeobecnej diabetickej populácii nebol pozorovaný žiadny rozdiel v riziku výskytu zlomeniny pri liečbe kanagliflozínom v porovnaní s kontrolným liečivom. V druhej kardiovaskulárnej štúdií (CANVAS-R) s 5 807 liečenými pacientmi s preukázaným kardiovaskulárnym ochorením alebo aspoň s dvoma rizikovými faktormi kardiovaskulárneho ochorenia bola miera incidencie všetkých potvrdených zlomenín kosti 1,1 a 1,3 na 100 pacientorokov sledovanej expozície kanagliflozínu a placebu v uvedenom poradí.

V dlhodobej štúdií renálnych výsledkov u 4 397 liečených pacientov s diabetom 2. typu a diabetickým ochorením obličiek bola miera výskytu všetkých potvrdených zlomenín kostí 1,2 príhody na 100 pacientorokov sledovanej expozície 100 mg kanagliflozínu aj placebu. V iných štúdiách diabetu 2. typu s kanagliflozínom, ktoré zahŕňali všeobecnú diabetickej populáciu 7 729 pacientov, u ktorých boli potvrdené zlomeniny kostí, miera incidencie všetkých potvrdených zlomenín kosti bola 1,2 a 1,1

na 100 pacientorokov sledovanej expozície kanagliflozínu a kontrolnej liečbe v uvedenom poradí. Po 104 týždňoch liečby kanagliflozín neovplyvňoval nepriaznivo minerálnu densitu kostí.

### Osobitné skupiny pacientov

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

V zlúčenej analýze 13 placebom kontrolovaných a aktívne kontrolovaných štúdií bol bezpečnostný profil kanagliflozínu u starších pacientov vo všeobecnosti podobný profilu u mladších pacientov. U pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov bola vyššia incidencia nežiaducich reakcií spojených s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia) a predstavovala 5,3 na 100 pacientorokov expozície kanagliflozínu 100 mg jedenkrát denne, 6,1 na 100 pacientorokov expozície kanagliflozínu 300 mg jedenkrát denne a 2,4 na 100 pacientorokov v kontrolnej skupine. Zníženie eGFR ( $-3,4$  a  $-4,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bolo hlásené s kanagliflozínom 100 mg a kanagliflozínom 300 mg v porovnaní s kontrolnou skupinou ( $-4,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Priemerná východisková hodnota eGFR bola 62,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pre kanagliflozín 100 mg, 64,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pre kanagliflozín 300 mg a 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pre kontrolnú skupinu (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s východiskovou eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bola vyššia incidencia nežiaducich reakcií súvisiacich s depléciou objemu (napr. posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia) a predstavovala 5,3 na 100 pacientorokov expozície kanagliflozínu 100 mg, 5,1 na 100 pacientorokov expozície kanagliflozínu 300 mg a 3,1 na 100 pacientorokov v placebovej skupine (pozri časti 4.2 a 4.4).

Celková incidencia zvýšenej hladiny draslíka v sére bola vyššia u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek s incidenciou 4,9; 6,1 a 5,4 na 100 pacientorokov expozície pre kanagliflozín 100 mg, kanagliflozín 300 mg a placebo, v uvedenom poradí. Vo všeobecnosti bolo zvýšenie prechodné a nevyžadovalo špecifickú liečbu.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pri oboch dávkach kanagliflozínu pozorovalo zvýšenie kreatinínu v sére o 9,2  $\mu$ mol/l a BUN približne o 1,0 mmol/l.

Incidencia väčšieho zníženia eGFR ( $> 30\%$ ) v ľubovoľnom čase počas liečby bola 7,3; 8,1 a 6,5 prípadu na 100 pacientorokov expozície pre kanagliflozín 100 mg, kanagliflozín 300 mg a placebo, v uvedenom poradí. Pri poslednej hodnote po začiatku liečby bola incidencia takýchto poklesov 3,3 pre pacientov liečených kanagliflozínom 100 mg, 2,7 pre kanagliflozín 300 mg a 3,7 prípadu na 100 pacientorokov expozície pre placebo (pozri časť 4.4).

Pacienti liečení kanagliflozínom bez ohľadu na východiskovú hodnotu eGFR mali počiatočný pokles priemernej eGFR. Potom sa eGFR počas pokračujúcej liečby udržiavala alebo postupne zvyšovala. Priemerná eGFR sa vrátila na východiskovú hodnotu po ukončení liečby, čo naznačuje, že pri týchto zmenách funkcie obličiek môžu hrať úlohu hemodynamické zmeny.

### Metformín

Tabuľka 4 zobrazuje nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie, hlásené u pacientov, ktorí dostávali metformín v monoterapii a ktoré neboli pozorované u pacientov dostávajúcich kanagliflozín. Kategórie frekvencií sú založené na informáciách dostupných zo súhrnu charakteristických vlastností lieku s obsahom metformínu.

**Tabuľka 4: Frekvencia nežiaducich reakcií súvisiacich s metformínom identifikovaných v klinickej štúdií a z postmarketingových údajov**

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
veľmi zriedkavé	laktátová acidóza, deficit vitamínu B <sub>12</sub> <sup>a</sup>



<b>Poruchy nervového systému</b>	
časté	porucha chuti
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
veľmi časté	gastrointestinálne príznaky <sup>b</sup>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
veľmi zriedkavé	erytém, pruritis, urtikária
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
veľmi zriedkavé	neštandardné výsledky pečeňových testov, hepatitída

<sup>a</sup> Dlhodobá liečba metformínom súvisela s poklesom absorpcie vitamínu B<sub>12</sub>, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému deficitu vitamínu B<sub>12</sub> (napr. megaloblastická anémia).

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## 4.9 Predávkovanie

### Kanagliflozín

Jednorazové dávky kanagliflozínu až do výšky 1 600 mg podávané zdravým dobrovoľníkom a kanagliflozín 300 mg podávaný dvakrát denne počas 12 týždňov pacientom s diabetom typu 2 boli zvyčajne dobre znášané.

### Metformín

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

### Liečba

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

## Mechanizmus účinku

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

### Kanagliflozín

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

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

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

### Metformín

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

Metformín môže pôsobiť tromi mechanizmami:

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

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

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

### Farmakodynamické účinky kanagliflozínu

Po jednorazovej a opakovaných dávkach kanagliflozínu pacientom s diabetom typu 2 boli pozorované od dávky závislé zníženia renálneho prahu pre glukózu a zvýšenia glykozúrie. Od východiskovej hodnoty renálneho prahu pre glukózu približne 13 mmol/l, bola pri dávke 300 mg denne u pacientov s diabetom typu 2 pozorovaná v štúdiách fázy 1 maximálna supresia priemerného 24-hodinového renálneho prahu pre glukózu približne 4 až 5 mmol/l, čo naznačuje nízke riziko pre hypoglykémiu spôsobenú liečbou. V štúdiách fázy 1 na pacientoch s diabetom typu 2 liečených buď 100 mg alebo 300 mg kanagliflozínu jedenkrát denne v rozsahu 77 až 119 g/deň viedlo zníženie renálneho prahu pre

glukózu k zvýšeniu glykozúrie; pozorovaná glykozúria znamená úbytok 308 až 476 kcal/deň. Zníženie renálneho prahu pre glukózu a zvýšenie glykozúrie bolo u pacientov s diabetom typu 2 nepretržité počas 26-týždňového obdobia podávania. Boli pozorované mierne zvýšenia (spravidla < 400 až 500 ml) denného objemu moču, ktoré sa zmenšili počas niekoľkých dní podávania. Vylučovanie kyseliny močovej bolo prechodne zvýšené kanagliflozínom (zvýšenie o 19 % v porovnaní s východiskovou hodnotou v 1. deň, potom zníženie na 6 % na 2. deň a na 1 % na 13. deň). Bolo to sprevádzané trvalým znížením koncentrácie kyseliny močovej v sére o približne 20 %.

V štúdiu s jednorazovou dávkou u pacientov s diabetom typu 2, liečba 300 mg dávkou pred príjmom zmiešanej potravy oddialila absorpciu črevnej glukózy a znížila postprandiálnu glukózu ako renálnym, tak aj nerenálnym mechanizmom.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Zlepšenie kontroly glykémie aj zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality sú neoddeliteľnou súčasťou liečby diabetu typu 2.

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

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

### Kanagliflozín

#### Glykemická účinnosť a bezpečnosť

V desiatich dvojito zaslepených kontrolovaných štúdiách účinnosti a bezpečnosti na vyhodnotenie účinku kanagliflozínu na kontrolu glykémie sa celkovo zúčastnilo 10 501 pacientov s diabetom typu 2, vrátane 5 151 pacientov liečených kanagliflozínom v kombinácii s metformínom. Rozdelenie podľa rasy bolo 72 % belochov, 16 % aziatov, 5 % černochoch a 8 % z iných skupín. 17 % bolo hispáncov. 58 % pacientov boli muži. Priemerný vek pacientov bol 59,5 rokov (v rozsahu 21 až 96 rokov), pričom 3 135 pacientov bolo vo veku  $\geq 65$  rokov a 513 pacientov bolo vo veku  $\geq 75$  rokov. 58 % pacientov malo index telesnej hmotnosti (body mass index, BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. V klinickom vývojovom programe bolo hodnotených 1 085 pacientov s východiskovou eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Placebom kontrolované štúdie

Kanagliflozín bol skúšaný v dvojkombinácii s metformínom, v dvojkombinácii so sulfonylureou, v trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou, v trojkombinácii s metformínom a pioglitazónom, ako prídavná liečba s inzulínom a ako monoterapia (tabuľka 5). Celkovo poskytol kanagliflozín klinicky a štatisticky významné ( $p < 0,001$ ) výsledky v porovnaní s placebom v kontrole glykémie, vrátane glykovaného hemoglobínu (HbA<sub>1c</sub>), podielu pacientov, ktorí dosiahli HbA<sub>1c</sub> < 7 %, zmeny hladiny glukózy v plazme nalačno (fasting plasma glucose, FPG) a 2-hodinovej postprandiálnej glukózy (postprandial glucose, PPG). Ďalej boli v porovnaní s placebom pozorované zníženia telesnej hmotnosti a systolického tlaku krvi.

Kanagliflozín bol okrem toho študovaný v trojkombinácii s metformínom a sitagliptínom a bol dávkovaný titračným režimom použitím úvodnej dávky 100 mg a titrovaním na 300 mg už v 6. týždni u pacientov vyžadujúcich dodatočnú kontrolu glykémie, ktorí mali vhodnú eGFR a tolerovali kanagliflozín 100 mg (tabuľka 5). Kanagliflozín dávkovaný titračným režimom poskytol klinicky a štatisticky významné ( $p < 0,001$ ) výsledky v porovnaní s placebom v kontrole glykémie, vrátane HbA<sub>1c</sub> a zmeny oproti východiskovej hladine FPG, a štatisticky významné ( $p < 0,01$ ) zlepšenie v podiele pacientov dosahujúcich HbA<sub>1c</sub> < 7 %. Ďalej boli v porovnaní s placebom pozorované zníženia telesnej hmotnosti a systolického tlaku krvi.

**Tabuľka 5: Výsledky účinnosti z placebom kontrolovaných klinických štúdií<sup>a</sup>**

<b>Dvojkombinácia s metformínom (26 týždňov)</b>			
	<b>Kanagliflozín + metformín</b>		<b>Placebo + metformín (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	7,94	7,95	7,96
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,79	-0,94	-0,17
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Telesná hmotnosť<sup>†</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer) v kg	88,7	85,4	86,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-3,7	-4,2	-1,2
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Trojkombinácia s metformínom a sulfonylureou (26 týždňov)</b>			
	<b>Kanagliflozín + metformín a sulfonylurea</b>		<b>Placebo + metformín a sulfonylurea (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,13	8,13	8,12
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,85	-1,06	-0,13
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Telesná hmotnosť<sup>†</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer) v kg	93,5	93,5	90,8
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,1	-2,6	-0,7
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Prídavná liečba s inzulínom<sup>d</sup> (18 týždňov)</b>			
	<b>Kanagliflozín + inzulín</b>		<b>Placebo + inzulín (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,27	8,20
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,63	-0,72	0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Telesná hmotnosť<sup>†</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer) v kg	96,9	96,7	97,7
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,8	-2,3	0,1
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (97,5 % CI)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>

<b>Trojkombinácia s metformínom a sitagliptínom<sup>e</sup> (26 týždňov)</b>		
	<b>Kanagliflozín + metformín a sitagliptín<sup>g</sup> (N = 107)</b>	<b>Placebo + metformín a sitagliptín (N = 106)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota (priemer)	8,53	8,38
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,91	-0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,89 <sup>b</sup> (-1,19; -0,59)	
<b>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	32 <sup>f</sup>	12
<b>Hladina glukózy v plazme nalačno (mg/dl)</b>		
Východisková hodnota (priemer)	186	180
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-30	-3
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-27 <sup>b</sup> (-40; -14)	
<b>Telesná hmotnosť<sup>g</sup></b>		
Východisková hodnota (priemer) v kg	93,8	89,9
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-3,4	-1,6
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-1,8 <sup>b</sup> (-2,7; -0,9)	

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

<sup>b</sup> p < 0,001 v porovnaní s placebom.

<sup>c</sup> Nevzťahuje sa.

<sup>d</sup> Kanagliflozín ako prídavná liečba k inzulínu (s inými antidiabetikami alebo bez nich).

<sup>e</sup> Kanagliflozín 100 mg titrovaný na 300 mg.

<sup>f</sup> p < 0,01 v porovnaní s placebom

<sup>g</sup> 90,7 % pacientov v skupine s kanagliflozínom titrovaným na 300 mg.

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

Účelová štúdia preukázala, že súbežné podávanie kanagliflozínu 50 mg a 150 mg dávkovaného dvakrát denne v dvojkombinácii s metformínom viedlo v porovnaní s placebom ku klinicky a štatisticky významným výsledkom v kontrole glykémie, vrátane HbA<sub>1c</sub>, podielu pacientov dosahujúcich HbA<sub>1c</sub> < 7 %, zmeny FPG oproti východiskovej hodnote a v znížení telesnej hmotnosti, ako sa uvádza v tabuľke 6.

**Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v placebom kontrolovanej klinickej štúdií s kanagliflozínom dávkovaným dvakrát denne<sup>a</sup>**

	<b>Kanagliflozín</b>		<b>Placebo (N = 93)</b>
	<b>50 mg dvakrát denne (N = 93)</b>	<b>150 mg dvakrát denne (N = 93)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	7,63	7,53	7,66
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,45	-0,61	-0,01
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-0,44 <sup>b</sup> (-0,637; -0,251)	-0,60 <sup>b</sup> (-0,792; -0,407)	N/A <sup>c</sup>

<b>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5
<b>Telesná hmotnosť</b>			
Východisková hodnota (priemer) v kg	90,59	90,44	90,37
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,8	-3,2	-0,6
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % CI)	-2,2 <sup>b</sup> (-3,1; -1,3)	-2,6 <sup>b</sup> (-3,5; -1,7)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Populácia s úmyslom liečby (Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdiu.

<sup>b</sup> p < 0,001 v porovnaní s placebom.

<sup>c</sup> Nevzťahuje sa.

<sup>d</sup> p = 0,013 v porovnaní s placebom.

### Aktívne kontrolované štúdie

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

**Tabuľka 7: Výsledky účinnosti z aktívne kontrolovaných klinických štúdií<sup>a</sup>**

<b>Porovnanie s glimepiridom v dvojkombinácii s metformínom (52 týždňov)</b>			
	<b>Kanagliflozín + metformín</b>		<b>Glimepirid (titrovaný) + metformín (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	7,78	7,79	7,83
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-0,82	-0,93	-0,81
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Telesná hmotnosť</b>			
Východisková hodnota (priemer) v kg	86,8	86,6	86,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-4,2	-4,7	1,0
Rozdiel oproti glimepiridu (upravený priemer) (95 % CI)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>Porovnanie so sitagliptínom v trojkombinácii s metformínom a sulfonyleureou (52 týždňov)</b>			
	<b>Kanagliflozín 300 mg + metformín a sulfonyleurea (N = 377)</b>		<b>Sitagliptín 100 mg + metformín a sulfonyleurea (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,12		8,13

Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,03	-0,66
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/A
<b>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	47,6	35,3
<b>Telesná hmotnosť<sup>c</sup></b>		
Východisková hodnota (priemer) v kg	87,6	89,6
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,5	0,3
Rozdiel oproti sitagliptínu (upravený priemer) (95 % CI)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/A

<sup>a</sup> Populácia s úmyslom liečby (ITT = Intent-to-treat) použitím posledného pozorovania v štúdií pred podaním záchranej glykemickej liečby.

<sup>b</sup>  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> Nevzťahuje sa.

<sup>d</sup>  $p < 0,001$ .

### Kanagliflozín ako úvodná kombinovaná liečba s metformínom

Kanagliflozín bol hodnotený v kombinácii s metformínom ako úvodná kombinovaná liečba u pacientov s diabetom typu 2, u ktorých zlyhala diéta a cvičenie. Kanagliflozín 100 mg a kanagliflozín 300 mg v kombinácii s metformínom XR mal za následok štatisticky významné väčšie zlepšenie HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s príslušnými dávkami samotného kanagliflozínu (100 mg a 300 mg) alebo samotného metformínu XR (tabuľka 8).

**Tabuľka 8: Výsledky z 26 týždňovej aktívne kontrolovanej klinickej štúdie kanagliflozínu ako úvodnej kombinovanej liečby s metformínom\***

Parameter účinnosti	Metformín XR (N = 237)	Kanagliflozín 100 mg (N = 237)	Kanagliflozín 300 mg (N = 238)	Kanagliflozín 100 mg + metformín XR (N = 237)	Kanagliflozín 300 mg + metformín XR (N = 237)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Východisková hodnota (priemer)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Rozdiel oproti kanagliflozínu 100 mg (upravený priemer) (95 % CI) †				-0,40 <sup>‡</sup> (-0,59; -0,21)	
Rozdiel oproti kanagliflozínu 300 mg (upravený priemer) (95 % CI) †					-0,36 <sup>‡</sup> (-0,56; -0,17)

Rozdiel oproti metformínu XR (upravený priemer) (95 % CI) †		-0,06‡ (-0,26; 0,13)	-0,11‡ (-0,31; 0,08)	-0,46‡ (-0,66; -0,27)	-0,48‡ (-0,67; -0,28)
<b>Percento pacientov, ktorí dosiahli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	43	39	43	50 <sup>§§</sup>	57 <sup>§§</sup>
<b>Telesná hmotnosť</b>					
Východisková hodnota (priemer) v kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Rozdiel oproti metformínu XR (upravený priemer) (95 % CI) †		-0,9 <sup>§§</sup> (-1,6; -0,2)	-1,8 <sup>§</sup> (-2,6; -1,1)	-1,4 <sup>‡</sup> (-2,1; -0,6)	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,4)

\* Populácia s úmyslom liečby

† Priemer najmenších štvorcov upravený pre kovariáty vrátane východiskovej hodnoty a stratifikačného faktora

‡ Upravená hodnota p = 0,001.

§ Upravená hodnota p < 0,01.

§§ Upravená hodnota p < 0,05.

### Osobitné skupiny pacientov

V troch štúdiách vykonaných na osobitných skupinách pacientov (starší pacienti, pacienti s eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pacienti s vysokým rizikom kardiovaskulárneho ochorenia) bol kanagliflozín pridaný pacientom k súčasnej ustálenej antidiabetickej liečbe (diéta, monoterapia alebo kombinovaná liečba).

#### *Starší pacienti*

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

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

V zlúčenej analýze pacientov (N = 721) s východiskovou eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sa kanagliflozín postaral o klinicky významné zníženie v HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s placebo, s -0,47 % pre kanagliflozín 100 mg a -0,52 % pre kanagliflozín 300 mg. Pacienti s východiskovou eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> liečení kanagliflozínom 100 mg a 300 mg vykazovali priemerné zlepšenia v percentuálnej zmene telesnej hmotnosti v porovnaní s placebo -1,8 % a -2,0 % v uvedenom poradí.

Väčšina pacientov s východiskovou eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bola na inzulíne a/alebo sulfonylurei (85 % [614/721]). V zhode s očakávaným zvýšením hypoglykémie, keď sa liek nespájaný s hypoglykémiou pridáva k inzulínu a/alebo sulfonylurei, zvýšenie počtu epizód/prípadov hypoglykémie sa pozorovalo, keď sa kanagliflozín pridával k inzulínu a/alebo sulfonylurei (pozri časť 4.8).



## Glukóza v plazme nalačno

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

## Postprandiálna glukóza

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

## Telesná hmotnosť

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

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

## Tlak krvi

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

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

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

## Kardiovaskulárne výsledky v programe CANVAS

Účinok kanagliflozínu na kardiovaskulárne príhody u dospelých s diabetom 2. typu s preukázaným kardiovaskulárnym ochorením (CVD) alebo s rizikom CVD (s dvoma alebo viacerými rizikovými faktormi pre CVD) bol hodnotený v programe CANVAS (integrovaná analýza štúdií CANVAS a CANVAS-R). Boli to multicentrické, medzinárodné, randomizované, dvojito zaslepené, paralelné štúdie s podobnými kritériami zaradenia a vylúčenia a populáciami pacientov. Program CANVAS porovnával riziko vzniku závažnej nežiaducej kardiovaskulárnej udalosti (major adverse cardiovascular event, MACE) definovanej ako kompozit kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody medzi kanagliflozínom a placebom na pozadí štandardnej liečby diabetu a aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia.

V štúdií CANVAS boli pacienti náhodne priradení v pomere 1:1:1 na podávanie 100 mg kanagliflozínu, 300 mg kanagliflozínu alebo zodpovedajúceho placeba. V štúdií CANVAS-R boli pacienti náhodne priradení v pomere 1:1 na podávanie 100 mg kanagliflozínu alebo zodpovedajúceho placeba a po 13. týždni bola povolená titrácia na 300 mg (na základe tolerancie a glykemických potrieb). Súbežné antidiabetické a aterosklerotické terapie sa mohli upraviť podľa štandardnej liečby týchto ochorení.

Celkovo bolo 10 134 pacientov liečených (4 327 v štúdií CANVAS a 5 807 v štúdií CANVAS-R; celkovo bolo 4 344 náhodne zaradených na podávanie placeba a 5 790 na podávanie kanagliflozínu) a exponovaných priemerne v trvaní 149 týždňov (223 týždňov v štúdií CANVAS a 94 týždňov v štúdií CANVAS-R). Vitálny stav bol počas štúdií získaný pre 99,6 % pacientov. Priemerný vek bol 63 rokov a 64 % boli muži. Šesťdesiatšesť percent jedincov malo v anamnéze preukázané kardiovaskulárne ochorenie, pričom 56 % malo v anamnéze koronárne ochorenie, 19 % malo cerebrálne ochorenie a 21 % malo ochorenie periférnych ciev; 14 % malo v anamnéze zlyhanie srdca.

Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> bola 8,2 % a priemerné trvanie diabetu bolo 13,5 roka.

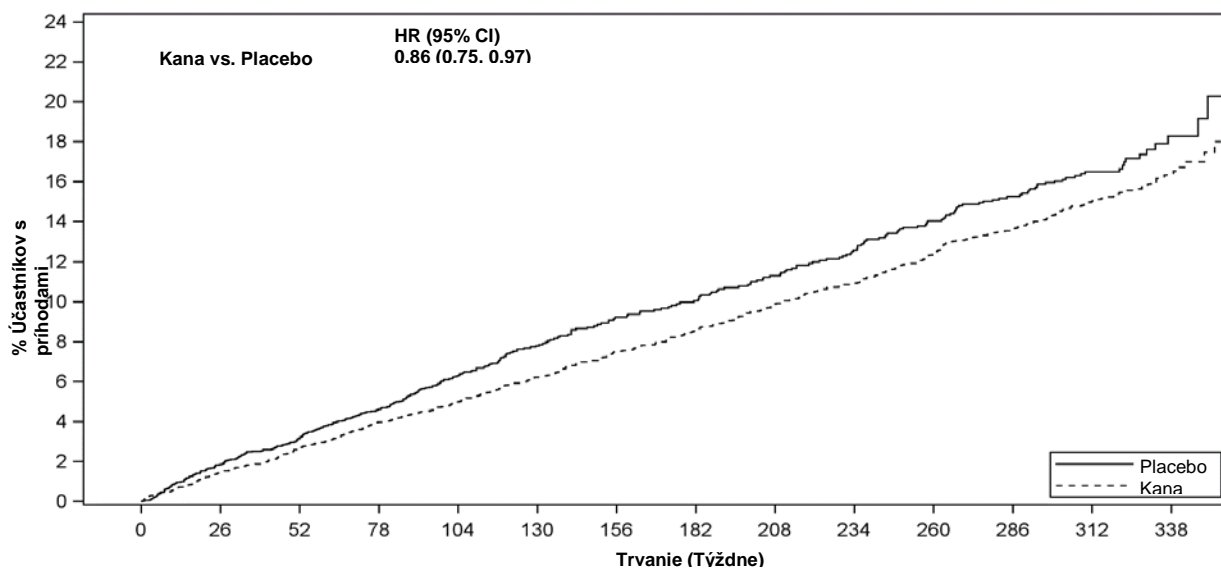
Východisková funkcia obličiek bola normálna alebo mierne narušená u 80 % pacientov a stredne ťažko narušená u 20 % pacientov (priemerná eGFR 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Na začiatku boli pacienti liečení jedným alebo viacerými antidiabetikami vrátane metformínu (77 %), inzulínu (50 %) a sulfonylurey (43 %).

Primárnym cieľovým ukazovateľom programu CANVAS bol čas do prvého výskytu MACE. Sekundárne koncové ukazovatele v sekvenčnom podmienenom testovaní hypotézy boli úmrtnosť zo všetkých príčin a kardiovaskulárna úmrtnosť.

Pacienti v zlúčených skupinách s kanagliflozínom (zlúčená analýza podávania 100 mg kanagliflozínu, 300 mg kanagliflozínu a kanagliflozínu zvýšeného z 100 mg na 300 mg) mali nižšiu frekvenciu MACE v porovnaní s placebom: 2,69 verus 3,15 pacientov na 100 pacientorokov (HR zlúčenej analýzy: 0,86; 95 % CI (0,75; 0,97)).

Na základe Kaplan-Meierovej krivky pre prvý výskyt MACE, ktorý je uvedený nižšie, bola redukcia MACE v skupine s kanagliflozínom pozorovaná už v 26. týždni a udržiavala sa po zvyšok štúdie (pozri obrázok 1).

**Obrázok 1: Trvanie do prvého výskytu MACE**



Účastníci	0	26	52	78	104	130	156	182	208	234	260	286	312	338
Placebo	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Kana	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448

Celkovo bolo 2 011 pacientov s eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nález MACE v tejto podskupine boli v súlade s celkovými nálezmi.

Každý komponent MACE pozitívne prispel k celkovému zloženému výsledku, ako je znázornené na obrázku 2. Výsledky pre dávky 100 mg a 300 mg kanagliflozínu boli v súlade s výsledkami pre kombinované dávkové skupiny.

**Obrázok 2: Účinok liečby na primárny zložený cieľový ukazovateľ a jeho komponenty**

	Placebo (n=4347) Účastníci na 100 pacientorokov	Kanagliflozín (n=5795) Účastníci na 100 pacientorokov	Hazard ratio (95% CI)
Kompozitná kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda, (čas do prvého výskytu; analytický súbor liečebného zámeru - intent-to-treat) <sup>1</sup>	3.15	2.69	0.86 (0.75–0.97)
Kardiovaskulárna smrť	1.28	1.16	0.87 (0.72–1.06)
Nefatálny infarkt myokardu	1.16	0.97	0.85 (0.69–1.05)
Nefatálna cievna mozgová príhoda	0.84	0.71	0.90 (0.71–1.15)

<sup>1</sup> Hodnota P pre superioritu (2-stranná) = 0,0158.

### Úmrtnosť zo všetkých príčin

V kombinovanej skupine s kanagliflozínom bol HR pre mortalitu zo všetkých príčin verus placebo 0,87 (0,74; 1,01).

### Zlyhanie srdca vyžadujúce hospitalizáciu

Kanagliflozín znížil riziko zlyhania srdca vyžadujúceho hospitalizáciu v porovnaní s placebom (HR: 0,67; 95 % CI (0,52; 0,87)).

### Cieľové ukazovatele renálnych funkcií

V programe CANVAS, pre čas do prvého prípadu závažnej nefropatie (zdvojnásobenie sérového kreatinínu, potreba renálnej substitučnej liečby a renálnej smrti) bol HR pre kanagliflozín 0,53 (95 % CI: 0,33, 0,84) (0,15 príhoda na 100 pacientorokov) verzus placebo (0,28 príhoda na 100 pacientorokov). Okrem toho, kanagliflozín u pacientov s východiskovou normo-albuminúriou alebo mikro-albuminúriou znížil progresiu albuminúrie o 25,8 % oproti placebo 29,2 % (HR: 0,73; 95 % CI: 0,67; 0,79).

Dávka 100 mg kanagliflozínu bola skúmaná aj u dospelých s diabetom 2. typu a diabetickým ochorením obličiek s odhadovanou mierou glomerulárnej filtrácie (eGFR) 30 až < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminúriou (> 33,9 až 565,5 mg/mmol kreatinínu). Nie sú dostupné žiadne informácie o tejto populácii pacientov pre fixnú kombináciu dávky kanagliflozínu/metformínu.

### Metformín

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

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

### Pediatrická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Vokanamet

Bioekvivalenčné štúdie so zdravými dobrovoľníkmi dokázali, že Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/850 mg a 150 mg/1 000 mg kombinované tablety sú bioekvivalentné k súbežnému podávaniu zodpovedajúcich dávok kanagliflozínu a metformínu vo forme samostatných tabliet.

Podávanie Vokanametu 150 mg/1 000 mg s jedlom nevedlo k zmene celkovej expozície kanagliflozínu. Nedošlo k zmene AUC metformínu; priemerná maximálna koncentrácia v plazme však

poklesla o 16 %, keď sa podával s jedlom. Pri oboch zložkách sa pozorovalo predĺženie doby do maximálnej koncentrácie v plazme (2 hodiny pri kanagliflozínovej a 1 hodina pri metformíne) v sýtom stave. Tieto zmeny nie sú pravdepodobne klinicky významné. Keďže sa odporúča, aby sa metformín podával s jedlom na zníženie výskytu gastrointestinálnych nežiaducich reakcií, odporúča sa, aby sa aj Vokanamet užíval spolu s jedlom na zníženie gastrointestinálnej intolerancie súvisiacej s metformínom.

## Kanagliflozín

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

## Absorpcia

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

## Distribúcia

Priemerný distribučný objem ( $V_d$ ) kanagliflozínu v rovnovážnom stave po jednorazovej intravenóznei infúzii zdravým dobrovoľníkom bol 83,5 litra, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu do tkaniva. Kanagliflozín sa vysoko viaže na bielkoviny v plazme (99 %), predovšetkým na albumín. Väzba na bielkoviny nie je závislá na koncentrácii kanagliflozínu v plazme. Väzba na bielkoviny sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene významne nemení.

## Biotransformácia

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

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

## Eliminácia

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

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

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

Kanagliflozín bol v zanedbateľnom množstve odstránený dialýzou.

#### *Porucha funkcie pečene*

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

Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné.

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

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

#### *Pediatrická populácia*

V pediatrickej štúdii fázy 1 sa skúmala farmakokinetika a farmakodynamika kanagliflozínu u detí a dospievajúcich vo veku 10 až 18 rokov s diabetes mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické odpovede boli zhodné s tými, ktoré sa vyskytovali u dospelých jedincov.

#### *Ďalšie osobitné skupiny pacientov*

##### Farmakogenetika

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

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

## Metformín

### Absorpcia

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

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

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

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

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

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

### Pediatrická populácia

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

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

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Kanagliflozín

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

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

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

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

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

V 2-ročnej štúdií s dávkami 10, 30 a 100 mg/kg nezvyšoval kanagliflozín incidenciu nádorov u samcov a samíc myší. Najvyššia dávka 100 mg/kg zodpovedala až 14 násobku klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Kanagliflozín zvyšoval incidenciu testikulárnych tumorov Leydigových buniek u samcov potkanov pri všetkých skúšaných dávkach (10, 30 a 100 mg/kg); najnižšia dávka 10 mg/kg je približne 1,5 násobok klinickej dávky 300 mg, na základe expozície AUC. Vyššie dávky kanagliflozínu (100 mg/kg) u samcov a samíc potkanov zvýšili incidenciu feochromocytómov a tumorov renálnych tubulov. Na základe expozície AUC, najvyššia hladina, pri ktorej nebol pozorovaný nežiaduci účinok (NOEL) pri 30 mg/kg/deň pre feochromocytómy a tumory renálnych tubulov je približne 4,5 násobok expozície pri dennej klinickej dávke 300 mg. Na základe predklinických a klinických mechanistických štúdií sa tumory Leydigových buniek, tumory renálnych tubulov a feochromocytómy považujú za špecifické pre potkany. Kanagliflozínom navodené tumory renálnych tubulov a feochromocytómy u potkanov sa zdajú byť spôsobené malabsorpciou karbohydrátov ako dôsledok inhibičnej aktivity SGLT1 kanagliflozínu v čreve potkanov; mechanistické klinické štúdie nepreukázali malabsorpciu uhlíkovodíkov u ľudí pri dávkach kanagliflozínu až do 2-násobku maximálnej odporúčanej klinickej dávky. Tumory Leydigových buniek súvisia so zvýšením luteinizačného hormónu (LH), čo je známy mechanizmus tvorby tumorov Leydigových buniek u potkanov. V 12-týždňovej klinickej štúdií sa u mužov liečených kanagliflozínom nestimulovaný LH nezvyšoval.

### Metformín

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

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

### Kanagliflozín/metformín

V štúdií embryofetálneho vývoja u potkanov spôsoboval samotný metformín (300 mg/kg/deň) chýbajúcu/neúplnú osifikáciu, kým samotný kanagliflozín (60 mg/kg/deň) nemal žiadny vplyv. Pri



podávaní kanagliflozínu/metformínu v dávke 60/300 mg/kg/deň (pri dávkach 300/2 000 mg bola hladina expozície 11 násobkom klinickej expozície pri kanagliflozíne a 13 násobkom pri metformíne) boli účinky výraznejšie v porovnaní so samotným metformínom.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
hypromelóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
magnéziumstearát

#### Filmotvorný obal

##### *Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety*

makrogol (3350)  
polyvinylalkohol  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)  
čierny oxid železitý (E172)

##### *Vokanamet 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety*

makrogol (3350)  
polyvinylalkohol  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172)

##### *Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety*

makrogol (3350)  
polyvinylalkohol  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)

##### *Vokanamet 150 mg/1 000 mg filmom obalené tablety*

makrogol (3350)  
polyvinylalkohol  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)  
čierny oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša s detským bezpečnostným uzáverom, zaplombovaná indukčným tesnením, s vysúšadlom. Fľaše obsahujú 20 alebo 60 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia:

1 x 20 filmom obalených tabliet

1 x 60 filmom obalených tabliet

Multi balenie obsahujúce 180 (3 x 60) filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Vokanamet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

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

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

Vokanamet 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

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

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

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

Vokanamet 150 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

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

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

Vokanamet 150 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

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

EU/1/14/918/011 (60 filmom obalených tabliet)  
EU/1/14/918/012 (180 filmom obalených tabliet)

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. apríl 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. december 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2021

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