

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 50 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu, a 850 mg metformin-hydrochloridu.

### Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 50 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu, a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

### Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 150 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu, a 850 mg metformin-hydrochloridu.

### Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 150 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu, a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

### Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety

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

### Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety

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

### Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety

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

### Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Vokanamet je indikován k léčbě dospělých s diabetem mellitem typu 2 jako doplněk diety a cvičení:

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

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

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2–3 denních dávek.

Před zvážení léčby metforminem u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Vokanamet, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky (viz tabulka 1).

**Tabulka 1: Doporučení k úpravě dávky**

| eGFR<br>ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | Metformin                                                                                                  | Kanagliflozin                                                                                                                            |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 60-89                              | Maximální denní dávka je 3000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky. | Maximální celková denní dávka je 300 mg.                                                                                                 |
| 45-59                              | Maximální denní dávka je 2000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.                       | Kanagliflozin není možné nasazovat. Pacienti tolerující kanagliflozin mohou pokračovat v užívání v maximální celkové denní dávce 100 mg. |
| 30-44                              | Maximální denní dávka je 1000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.                       | Kanagliflozin se nesmí používat.                                                                                                         |
| < 30                               | Metformin je kontraindikován.                                                                              | Kanagliflozin nebyl u těžké poruchy funkce ledvin studován.                                                                              |

#### *Porucha funkce jater*

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

### Pediatrická populace

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

## Způsob podání

### Perorální podání

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

V případě vynechání dávky je třeba, aby si ji pacient vzal, jakmile si vzpomene, pokud již není čas na další dávku; v takovém případě pacient dávku vynechá a vezme si léčivý přípravek v další pravidelnou dobu.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- Diabetické prekóma;
- Závažné renální selhání ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.2 a 4.4);
- Akutní stavy, které mohou ovlivnit funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok (viz bod 4.4);
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit hypoxii tkání, například: srdeční nebo respirační selhání, nedávno prodělaný infarkt myokardu, šok;
- Porucha funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus (viz body 4.2 a 4.5).

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

#### Laktátová acidóza

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

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

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

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

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

#### Renální funkce

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

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

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

Proto je nutné dávku kanagliflozinu omezit na 100 mg denně u pacientů s hodnotami  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  nebo  $CrCl < 60 \text{ ml/min}$  a kanagliflozin nepodávat za účelem kontroly glykemie pacientům s  $eGFR$  trvale  $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  nebo  $CrCl < 45 \text{ ml/min}$  (viz bod 4.2).

#### Podávání jodových kontrastních látek

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

#### Operace

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

#### Snížení/deficit vitamínu B<sub>12</sub>

Metformin může snižovat sérové hladiny vitamínu B<sub>12</sub>. Riziko nízkých hladin vitamínu B<sub>12</sub> se zvyšuje se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B<sub>12</sub>. V případě podezření na nedostatek vitamínu B<sub>12</sub> (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat sérové hladiny vitamínu B<sub>12</sub>. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B<sub>12</sub> může být nutné pravidelné sledování hladin vitamínu B<sub>12</sub>. Léčba metforminem má pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, má být zajištěna vhodná korekční léčba nedostatku vitamínu B<sub>12</sub> v souladu s aktuálními klinickými pokyny.

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

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

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

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

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

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

### Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně kanagliflozinu, byly hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), a to včetně fatálních a život ohrožujících stavů. V řadě těchto hlášení byly projevy atypické, doprovázené pouze mírně zvýšenou glykemií pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Není známo, zda se DKA objeví s větší pravděpodobností u vyšších dávek kanagliflozinu. Riziko DKA se zdá být vyšší u pacientů se středně závažným až závažným snížením renálních funkcí, kteří potřebují léčbu inzulinem.

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

U pacientů s podezřením na DKA nebo potvrzenou DKA je nutné léčbu přípravkem Vokanamet okamžitě ukončit.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni pro akutní závažná onemocnění. Pokud je to možné, vysaďte přípravek Vokanamet na přiměřeně dlouhou dobu (dny) před velkým chirurgickým zákrokem, včetně břišního a bariatrického, nebo jinými invazivními zákroky spojenými s dlouhodobým hladověním. Je doporučeno monitorování ketolátek v séru. Zvažte alternativní antihyperglykemickou léčbu, včetně inzulinu.

Upřednostňuje se zjištění hodnot ketonů v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu přípravkem Vokanamet lze opět zahájit, když se hodnoty ketonů normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

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

Diabetická ketoacidóza může být po vysazení přípravku Vokanamet u některých pacientů prodloužena, tj. může trvat déle, než se očekává z plazmatického poločasu kanagliflozinu (viz bod 5.2). Spolu s přetrvávající DKA byla pozorována prodloužená glykosurie. Faktory nezávislé na kanagliflozinu se mohou podílet na prodloužených obdobích DKA. Nedostatek inzulinu může přispívat k prodloužené diabetické ketoacidóze a musí být po ověření upraven.

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

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

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

#### Amputace v oblasti dolní končetiny

V dlouhodobých klinických studiích kanagliflozinu u pacientů s diabetem mellitem typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byl kanagliflozin spojen se zvýšeným rizikem amputace v oblasti dolních končetin v porovnání s placebem (0,63, resp. 0,34 příhod na 100 pacientoroků), a k tomuto zvýšení došlo hlavně na prstech a na nártu (viz bod 4.8). V dlouhodobé klinické studii u pacientů s diabetem mellitem typu 2 a diabetickou nefropatií nebyl zjištěn žádný rozdíl v riziku amputace v oblasti dolních končetin mezi pacienty léčenými kanagliflozinem 100 mg a pacienty, jimž bylo podáváno placebo. V této studii byla použita preventivní opatření uvedená níže. Jelikož základní mechanismus nebyl zjištěn, nejsou rizikové faktory amputace, kromě obecných rizikových faktorů, známy.

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

#### Nekrotizující fasciitida v oblasti perinea (Fourniérova gangréna)

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

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

#### Zvýšení hematokritu

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

#### Starší pacienti

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

#### Genitální mykotické infekce

V souladu s mechanismem inhibice kotransportéru sodíku a glukózy 2 (SGLT2) se zvýšenou exkrecí glukózy močí byly v klinických studiích hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida



a balanopostitida (viz bod 4.8). Vyšší pravděpodobnost rozvoje infekce byla u pacientů mužského i ženského pohlaví s anamnézou genitálních mykotických infekcí. Balanitida a balanopostitida se vyskytly primárně u neobřezaných mužských pacientů, což v některých případech vedlo k fimóze a/nebo obřízce. Většina genitálních mykotických infekcí byla léčena topickými antimykotiky buď předepsanými lékařem, nebo v rámci samoléčby, zatímco léčba přípravkem Vokanamet pokračovala.

#### Infekce močových cest

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

#### Selhání srdce

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

#### Laboratorní hodnocení moči

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

#### Sodík

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

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

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

Kanagliflozin

#### Farmakodynamické interakce

##### Diuretika

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

Kanagliflozin se nedoporučuje u pacientů, kteří užívají kličková diuretika.

##### Inzulin a inzulinová sekretagoga

Inzulin a inzulinová sekretagoga, např. deriváty sulfonylurey mohou způsobit hypoglykémii. Ke snížení rizika hypoglykémie může být vhodná nižší dávka inzulínu nebo inzulinového sekretagoga, pokud jsou používány v kombinaci s přípravkem Vokanamet (viz body 4.2 a 4.8).

#### Farmakokinetické interakce

##### Účinky jiných léčivých přípravků na kanagliflozin

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

Induktory UGT enzymů [jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rifampicin, barbituráty, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz] mohou vést ke snížení expozice kanagliflozinu.

Po současném podání kanagliflozinu s rifampicinem (induktorem různých aktivních transportérů a enzymů metabolizujících léčiva), byla pozorována 51% snížení systémové expozice kanagliflozinu (plocha pod křivkou, AUC) a 28% snížení vrcholových koncentrací ( $C_{\max}$ ). Tato snížení expozice kanagliflozinu mohou snižovat účinnost.

Je-li nutno spolu s kanagliflozinem podávat induktory těchto UGT enzymů a transportních bílkovin, je pro zhodnocení odpovědi na kanagliflozin vhodné monitorování kontroly glykemie. V případě, že se induktor těchto UGT enzymů musí podávat spolu s kanagliflozinem, je možno zvážit zvýšení dávky na 150 mg dvakrát denně, pokud pacienti v současnosti tolerují dávku 50 mg dvakrát denně a vyžadují dodatečnou kontrolu glykemie. (viz bod 4.2 a 4.4).

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

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

#### Vliv kanagliflozinu na jiné léčivé přípravky

##### *Digoxin*

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

##### *Lithium*

Současné užívání inhibitoru SGLT2 s lithiem může snížit sérové koncentrace lithia. Během léčby kanagliflozinem pečlivě sledujte koncentraci lithia v séru, zejména při zahájení léčby a při změnách dávkování.

##### *Dabigatran*

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

##### *Simvastatin*

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

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

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

## Test na lékovou/laboratorní interferenci

### 1,5-AG test

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

### Metformin

### Souběžné použití se nedoporučuje

### Alkohol

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

### Jodové kontrastní látky

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

### Kationtové léčivé přípravky

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

### Kombinace vyžadující zvláštní opatření při užívání

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

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

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

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

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

Velké množství údajů o použití metforminu v těhotenství (více než 1 000 výsledků expozice) z kohortové studie založené na registru a z publikovaných údajů (metaanalýz, klinických studií a registrů) nenaznačuje zvýšené riziko vrozených vad. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky metforminu na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo na postnatální vývoj (viz bod 5.3).

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Kanagliflozin

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost kanagliflozinu byla hodnocena u 22 645 pacientů s diabetem typu 2, z nichž 16 334 bylo léčeno kanagliflozinem v kombinaci s metforminem. Dále byla provedena 18týdenní dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze 2 s dávkováním (kanagliflozin 50 mg nebo 150 mg jako přídatná léčba k metforminu 500 mg) dvakrát denně u 279 pacientů, z nichž 186 pacientů bylo léčeno kanagliflozinem jako přídatnou léčbou k metforminu.

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

byly provedeny další analýzy bezpečnosti (zahrnující dlouhodobé údaje) z celého programu s kanagliflozinem (placebem a aktivní látkou kontrolované studie) (viz tabulka 2) (viz body 4.2 a 4.4).

#### Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 2 vycházejí ze souhrnné analýzy výše uvedených placebem a aktivním komparátorem kontrolovaných studií. Nežádoucí účinky hlášené z celosvětového postmarketingového používání jsou taktéž uvedeny v této tabulce. Nežádoucí účinky jsou v tabulce seřazeny podle četnosti a třídy orgánových systémů. Kategorie četnosti jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2: Seznam nežádoucích účinků (MedDRA) z placebem<sup>a</sup> a aktivním komparátorem kontrolovaných studií<sup>a</sup> a z postmarketingových zkušeností**

| <b><i>Třída orgánových systémů</i></b>                            | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Frekvence</i></b>                                           |                                                                                                                                                                 |
| <b><i>Infekce a infestace</i></b>                                 |                                                                                                                                                                 |
| velmi časté                                                       | Vulvovaginální kandidóza <sup>b,j</sup>                                                                                                                         |
| Časté                                                             | Balanitida nebo balanopostitida <sup>b,k</sup> , infekce močových cest <sup>c</sup> (během postmarketingového sledování byly hlášeny pyelonefritida a urosepse) |
| není známo                                                        | Nekrotizující fasciitida v oblasti perinea (Fourniérova gangréna)                                                                                               |
| <b><i>Poruchy imunitního systému</i></b>                          |                                                                                                                                                                 |
| Vzácné                                                            | Anafylaktické reakce                                                                                                                                            |
| <b><i>Poruchy metabolismu a výživy</i></b>                        |                                                                                                                                                                 |
| velmi časté                                                       | Hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo derivátem sulfonylurey <sup>c</sup>                                                                                   |
| méně časté                                                        | Dehydratace <sup>a</sup>                                                                                                                                        |
| Vzácné                                                            | Diabetická ketoacidóza <sup>b</sup>                                                                                                                             |
| <b><i>Poruchy nervového systému</i></b>                           |                                                                                                                                                                 |
| méně časté                                                        | Posturální závrat <sup>a</sup> , synkopa <sup>a</sup>                                                                                                           |
| <b><i>Cévní poruchy</i></b>                                       |                                                                                                                                                                 |
| méně časté                                                        | Hypotenze <sup>a</sup> , ortostatická hypotenze <sup>a</sup>                                                                                                    |
| <b><i>Gastrointestinální poruchy</i></b>                          |                                                                                                                                                                 |
| Časté                                                             | Zácpa, žízeň <sup>f</sup> , nauzea                                                                                                                              |
| <b><i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i></b>                        |                                                                                                                                                                 |
| méně časté                                                        | Fotosenzitivita, vyrážka <sup>g</sup> , kopřivka                                                                                                                |
| Vzácné                                                            | Angioedém                                                                                                                                                       |
| <b><i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i></b> |                                                                                                                                                                 |
| méně časté                                                        | Zlomeniny kostí <sup>h</sup>                                                                                                                                    |
| <b><i>Poruchy ledvin a močových cest</i></b>                      |                                                                                                                                                                 |
| Časté                                                             | Polyurie nebo polakisurie <sup>i</sup>                                                                                                                          |
| méně časté                                                        | Renální selhání (zejména v souvislosti s deplecí objemu)                                                                                                        |
| <b><i>Vyšetření</i></b>                                           |                                                                                                                                                                 |
| Časté                                                             | Dyslipidemie <sup>l</sup> , zvýšení hematokritu <sup>b,m</sup>                                                                                                  |

|                                      |                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| méně časté                           | Zvýšené hladiny kreatininu v krvi <sup>b, n</sup> , zvýšené hladiny urey v krvi <sup>b, o</sup> , zvýšené hladiny draslíku v krvi <sup>b, p</sup> , zvýšení hladiny fosfátů v krvi <sup>q</sup> |
| <b>Chirurgické a léčebné postupy</b> |                                                                                                                                                                                                 |
| méně časté                           | Amputace dolní končetiny (především prstu na noze a na nártu) zejména u pacientů s vysokým rizikem srdečního onemocnění <sup>b</sup>                                                            |

<sup>a</sup> Spojené s deplecí objemu; viz bod 4.4 a popis nežádoucího účinku dále.

<sup>b</sup> Viz bod 4.4 a popis nežádoucího účinku dále.

<sup>c</sup> Viz popis nežádoucího účinku dále.

<sup>d</sup> Viz bod 4.4

<sup>e</sup> Profil údajů o bezpečnosti z jednotlivých pivotních studií (včetně studií u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, starších pacientů [ $\geq 55$  let věku až  $\leq 80$  let věku]; pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním a renálním rizikem) byl většinou konzistentní s nežádoucími účinky uvedenými v této tabulce.

<sup>f</sup> Žízeň zahrnuje pojmy žízeň, sucho v ústech a polydipsie.

<sup>g</sup> Vyrážka zahrnuje pojmy erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, pustulózní vyrážka a vezikulární vyrážka.

<sup>h</sup> Souvisí se zlomeninami kostí; viz popis nežádoucího účinku dále.

<sup>i</sup> Polyurie nebo polakisurie zahrnují pojmy polyurie, polakisurie, nucení na močení, nykturie a zvýšení objemu moči.

<sup>j</sup> Vulvovaginální kandidóza zahrnuje pojmy vulvovaginální kandidóza, vulvovaginální mykotická infekce, vulvovaginitida, vaginální infekce, vulvitida a genitální mykotická infekce.

<sup>k</sup> Balanitida nebo balanopostitida zahrnují pojmy balanitida, balanopostitida, kandidózní balanitida a genitální mykotická infekce.

<sup>l</sup> Průměrné procentuální zvýšení proti počáteční hodnotě bylo pro kanagliflozin 100 mg a 300 g v porovnání s placebem následující: celkový cholesterol 3,4 % a 5,2 % *versus* 0,9 %; HDL cholesterol 9,4 % a 10,3 % *versus* 4,0 %; LDL cholesterol 5,7 % a 9,3 % *versus* 1,3 %; non HDL cholesterol 2,2 % a 4,4 % *versus* 0,7 %; triglyceridy 2,4 % a 0,0 % *versus* 7,6 %.

<sup>m</sup> Průměrné změny proti počáteční hodnotě hematokritu byly 2,4 % a 2,5 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,0 % pro placebo.

<sup>n</sup> Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě kreatininu byly 2,8 % a 4,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.

<sup>o</sup> Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě dusíku močoviny v krvi byly 17,1 % a 18,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 2,7 % pro placebo.

<sup>p</sup> Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě draslíku v krvi byly 0,5 % a 1,0 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 0,6 % pro placebo.

<sup>q</sup> Průměrné procentuální změny proti počáteční hodnotě fosfátů v krvi byly 3,6 % a 5,1 % pro kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg v porovnání s 1,5 % pro placebo.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Amputace v oblasti dolní končetiny

U pacientů s diabetem typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně dvěma rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byl podle pozorování v integrovaném programu CANVAS sestávajícím ze studií CANVAS a CANVAS-R, což byly dvě velké, dlouhodobé, randomizované, placebem kontrolované studie hodnotící 10 134 pacientů, kanagliflozin spojen se zvýšeným rizikem amputace oblasti dolní končetiny. Rozdíly se projevíly již v prvních 26 týdnech léčby. Pacienti ve studiích CANVAS a CANVAS-R byli sledováni v průměru 5,7, respektive 2,1 roku. Bez ohledu na léčbu kanagliflozinem nebo placebem bylo riziko amputace nejvyšší u pacientů se základní anamnézou předchozí amputace, periferním cévním onemocněním a neuropatií. Riziko amputace v oblasti dolní končetiny nebylo závislé na dávce. Výsledky integrovaného programu CANVAS ohledně amputací jsou uvedeny v tabulce 3.

V dlouhodobé studii zjišťující výsledky renálních funkcí u 4 397 pacientů s diabetem typu 2 a diabetickou nefropatií nebyl zjištěn rozdíl v riziku amputace v oblasti dolních končetin spojeném s použitím kanagliflozinu 100 mg v porovnání s placebem (1,2, resp. 1,1 příhody na 100 pacientoroků [HR: 1,11; 95% CI 0,79, 1,56]) (viz bod 4.4). V jiných studiích provedených u diabetu typu 2 s kanagliflozinem, do kterých byla zařazena obecná diabetická populace 8 114 pacientů, nebyl žádný rozdíl v riziku amputace v oblasti dolní končetiny v porovnání s kontrolou pozorován.

**Tabulka 3: Integrovaná analýza amputací ve studiích CANVAS a CANVAS-R**

|                                           | <b>Placebo<br/>N = 4344</b> | <b>Kanagliflozin<br/>N = 5790</b> |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Celkový počet subjektů s příhodami, n (%) | 47 (1,1)                    | 140 (2,4)                         |
| Incidence (na 100 pacientoroků)           | 0,34                        | 0,63                              |
| Poměr rizik (95% CI) vs. placebo          |                             | 1,97 (1,41, 2,75)                 |
| Drobná amputace, n (%) <sup>*</sup>       | 34/47 (72,3)                | 99/140 (70,7)                     |
| Velká amputace, n (%) <sup>†</sup>        | 13/47 (27,7)                | 41/140 (29,3)                     |

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

\* Prst na noze a nárt

† Kotník, pod a nad kolenem

U subjektů s amputací byly v obou léčebných skupinách v programu CANVAS nejčastějšími místy amputace prsty na nohou a na nártu (71 %) (viz tabulka 3). Vícečetné amputace (některé postihující obě dolní končetiny) byly v obou léčebných skupinách pozorovány zřídka a v podobném poměru.

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

#### Nežádoucí účinky spojené s deplecí objemu

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

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

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

V cílené kardiovaskulární studii a větší souhrnné analýze, a rovněž ve studii zaměřené na výsledky renálních funkcí, nebyl výskyt ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu a závažných nežádoucích účinků souvisejících s deplecí objemu u kanagliflozinu zvýšený.

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

Frekvence hypoglykemie byla při použití v monoterapii nebo jako přidatné léčby k metforminu nízká (< 4 %) v léčebných skupinách včetně placeba. Při kombinaci s inzulinem byla hypoglykemie pozorována u 49,3 %, 48,2 % a 36,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně,

kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem a závažná hypoglykemie se vyskytla u 1,8 %, 2,7 % a 2,5 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem. Při kombinaci se sulfonylureou byla hypoglykemie pozorována u 4,1 %, 12,5 % a 5,8 % pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg jednou denně, kanagliflozinem 300 mg jednou denně, resp. placebem (viz body 4.2 a 4.5).

### Genitální mykotické infekce

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

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

### Infekce močových cest

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

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

### Zlomenina kosti

V kardiovaskulární studii (CANVAS) s 4 327 léčenými subjekty s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně dvěma rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byla incidence všech přisouzených kostních zlomenin 1,6; 1,8 a 1,1 na 100 pacientoroků sledování při léčbě kanagliflozinem 100 mg, kanagliflozinem 300 mg, respektive placebem, s nepříznivou bilancí fraktur, které se vyskytly do 26 týdnů od počátku léčby.

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

V dlouhodobé studii zjišťující výsledky renálních funkcí u 4 397 léčených subjektů s diabetem mellitem typu 2 a diabetickou nefropatií byla incidence všech přisouzených zlomenin kostí 1,2 příhody na 100 pacientoroků sledování jak u kanagliflozinu 100 mg, tak u placeba. V jiné studii s diabetem mellitem typu 2 s kanagliflozinem, která zahrnovala univerzální populaci s diabetem v počtu 7 729 pacientů a v níž byly hodnoceny zlomeniny kostí, byla incidence u všech přisouzených zlomenin kostí byly 1,2 příhody na 100 pacientoroků u kanagliflozinu a 1,1 příhody na



100 pacientoroků u kontroly. Po 104 týdnech léčby kanagliflozin neměl nežádoucí vliv na minerální hustotu kostí.

### Zvláštní populace

#### *Starší osoby*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

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

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin byla u obou dávek kanagliflozinu pozorována zvýšení sérového kreatininu o 9,2  $\mu$ mol/l a močovinového dusíku v krvi přibližně o 1,0 mmol/l.

Incidence výraznějších poklesů eGFR ( $> 30\%$ ) kdykoli během léčby byly 7,3 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 100 mg, 8,1 příhody na 100 pacientoroků expozice u kanagliflozinu 300 mg a 6,5 příhody na 100 pacientoroků expozice u placeba. Ohledně poslední hodnoty změřené po výchozí hodnotě byly incidence takovýchto poklesů 3,3 příhody na 100 pacientoroků expozice u pacientů léčených kanagliflozinem 100 mg, 2,7 u kanagliflozinu 300 mg a 3,7 u placeba (viz bod 4.4).

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

#### *Metformin*

V tabulce 4 jsou uvedeny nežádoucí účinky dle členění do tříd orgánových systémů a četností, které byly hlášeny u pacientů, kterým byl podáván metformin v monoterapii, a které se nevyskytovaly u pacientů, kteří dostávali kanagliflozin. Údaje o četnosti výskytu vycházejí z informací dostupných v souhrnu údajů o přípravku pro metformin.

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

| Třída orgánových systémů<br>Četnost | Nežádoucí účinek                                      |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b> |                                                       |
| Časté                               | Snížení/deficit vitamínu B <sub>12</sub> <sup>a</sup> |

|                                       |                                               |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Velmi vzácné                          | Laktátová acidóza                             |
| <b>Poruchy nervového systému</b>      |                                               |
| Časté                                 | Poruchy chuti                                 |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>     |                                               |
| Velmi časté                           | Gastrointestinální příznaky <sup>b</sup>      |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>  |                                               |
| Velmi vzácné                          | Erytém, pruritus, urtikarie                   |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b> |                                               |
| Velmi vzácné                          | Abnormální testy jaterních funkcí, hepatitida |

<sup>a</sup> Metformin může často snižovat hladiny vitamínu B<sub>12</sub> v séru, což může vést ke klinicky významnému deficitu vitamínu B<sub>12</sub> (například k megaloblastické anemii). Riziko nízkých hladin vitamínu B<sub>12</sub> se zvyšuje se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují deficit vitamínu B<sub>12</sub>. U těchto pacientů se doporučuje pravidelné sledování hladin vitamínu B<sub>12</sub>.

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## 4.9 Předávkování

### Kanagliflozin

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

### Metformin

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

### Léčba

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

### Mechanismus účinku

Přípravek Vokanamet obsahuje dvě perorální léčivé látky snižující hladinu glukózy, které působí různými a komplementárními mechanismy účinku ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů s

diabetem typu 2: kanagliflozin, inhibitor přenašeče SGLT2, a metformin-hydrochlorid, který spadá do skupiny biguanidů.

### Kanagliflozin

Přenašeč SGLT2 exprimovaný v proximálních ledvinných tubulech je odpovědný za většinu reabsorpce filtrované glukózy z nitra tubulů. U pacientů s diabetem se ukázala zvýšená renální reabsorpce glukózy, což může přispívat k trvale zvýšeným koncentracím glukózy v krvi. Kanagliflozin je perorálně účinný inhibitor SGLT2. Inhibicí SGLT2 snižuje kanagliflozin reabsorpci filtrované glukózy a snižuje renální práh pro glukózu ( $RT_G$ ) a tím u pacientů s diabetem typu 2 zvyšuje mechanismem nezávislým na inzulinu UGE a snižuje zvýšené koncentrace glukózy v plazmě. Zvýšení UGE způsobené inhibicí SGLT2 vede také k osmotické diuréze s diuretickým účinkem vedoucím ke snížení systolického tlaku krve; výsledkem zvýšení UGE je úbytek kalorií a tím snížení tělesné hmotnosti, což bylo prokázáno ve studiích u pacientů s diabetem typu 2.

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

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

### Metformin

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

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

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

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

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

### Farmakodynamické účinky kanagliflozinu

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

na 6 % ve 2. dni a na 1 % ve 13. dni). To bylo provázeno trvalým snížením koncentrací kyseliny močové v séru o přibližně 20 %.

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

#### Kanagliflozin

##### Glykemická účinnost a bezpečnost

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

##### Placebem kontrolované studie

Kanagliflozin byl hodnocen jako monoterapie, ve dvojkombinaci s metforminem, ve dvojkombinaci se sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou, v trojkombinaci s metforminem a pioglitazonem a jako přídatná léčba s inzulinem (tabulka 5). Celkově poskytl kanagliflozin klinicky a statisticky významné ( $p < 0,001$ ) výsledky ve srovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>), v procentu pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub>  $< 7$  %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve 2hodinové postprandiální glukóze (PPG). Dále byla ve srovnání s placebem pozorována snížení tělesné hmotnosti a systolického tlaku krve.

Dále byl kanagliflozin studován v trojkombinaci s metforminem a sitagliptinem a dávkován pomocí titračního režimu se zahajovací dávkou 100 mg a titrací na 300 mg již v 6. týdnu u pacientů vyžadujících další kontrolu glykemie, kteří měli odpovídající eGFR a snášeli kanagliflozin 100 mg (tabulka 5). Kanagliflozin dávkovaný pomocí titračního režimu vedl při kontrole glykemie v porovnání s placebem ke klinicky a statisticky významným ( $p < 0,001$ ) výsledkům, včetně HbA<sub>1c</sub> a změny výchozích hodnot FPG, a ke statisticky významnému ( $p < 0,01$ ) zlepšení procenta pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub>  $< 7$  %. Navíc byla v porovnání s placebem pozorována snížení tělesné hmotnosti a systolického krevního tlaku.

**Tabulka 5: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií<sup>a</sup>**

| Dvojkombinace s metforminem (26 týdnů)                        |                                             |                                      |                                                 |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                               | Kanagliflozin + metformin                   |                                      | Placebo + metformin<br>(n = 183)                |
|                                                               | 100 mg<br>(n= 368)                          | 300 mg<br>(n = 367)                  |                                                 |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                   |                                             |                                      |                                                 |
| Počáteční (průměr)                                            | 7,94                                        | 7,95                                 | 7,96                                            |
| Změna od počátku (upravený průměr)                            | -0,79                                       | -0,94                                | -0,17                                           |
| Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)               | -0,62 <sup>b</sup><br>(-0,76; -0,48)        | -0,77 <sup>b</sup><br>(-0,91; -0,64) | N/A <sup>c</sup>                                |
| <b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>      | 45,5 <sup>b</sup>                           | 57,8 <sup>b</sup>                    | 29,8                                            |
| <b>Tělesná hmotnost</b>                                       |                                             |                                      |                                                 |
| Počáteční (průměr) v kg                                       | 88,7                                        | 85,4                                 | 86,7                                            |
| Změna od počátku v % (upravený průměr)                        | -3,7                                        | -4,2                                 | -1,2                                            |
| Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)               | -2,5 <sup>b</sup><br>(-3,1; -1,9)           | -2,9 <sup>b</sup><br>(-3,5; -2,3)    | N/A <sup>c</sup>                                |
| <b>Trojkombinace s metforminem a sulfonylureou (26 týdnů)</b> |                                             |                                      |                                                 |
|                                                               | Kanagliflozin + metformin<br>a sulfonylurea |                                      | Placebo + metformin a sulfonylurea<br>(n = 156) |
|                                                               | 100 mg<br>(n = 157)                         | 300 mg<br>(n = 156)                  |                                                 |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                   |                                             |                                      |                                                 |
| Počáteční (průměr)                                            | 8,13                                        | 8,13                                 | 8,12                                            |
| Změna od počátku (upravený průměr)                            | -0,85                                       | -1,06                                | -0,13                                           |
| Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)               | -0,71 <sup>b</sup><br>(-0,90;-0,52)         | -0,92 <sup>b</sup><br>(-1,11;-0,73)  | N/A <sup>c</sup>                                |
| <b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>      | 43,2 <sup>b</sup>                           | 56,6 <sup>b</sup>                    | 18,0                                            |
| <b>Tělesná hmotnost</b>                                       |                                             |                                      |                                                 |
| Počáteční (průměr) v kg                                       | 93,5                                        | 93,5                                 | 90,8                                            |
| Změna od počátku v % (upravený průměr)                        | -2,1                                        | -2,6                                 | -0,7                                            |
| Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)               | -1,4 <sup>b</sup><br>(-2,1;-0,7)            | -2,0 <sup>b</sup><br>(-2,7;-1,3)     | N/A <sup>c</sup>                                |
| <b>Doplňková léčba s inzulinem<sup>d</sup> (18 týdnů)</b>     |                                             |                                      |                                                 |
|                                                               | Kanagliflozin + inzulin                     |                                      | Placebo + inzulin<br>(n = 565)                  |
|                                                               | 100 mg<br>(n = 566)                         | 300 mg<br>(n = 587)                  |                                                 |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                   |                                             |                                      |                                                 |
| Počáteční (průměr)                                            | 8,33                                        | 8,27                                 | 8,20                                            |
| Změna od počátku (upravený průměr)                            | -0,63                                       | -0,72                                | 0,01                                            |
| Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (95% CI)               | -0,65 <sup>b</sup><br>(-0,73; -0,56)        | -0,73 <sup>b</sup><br>(-0,82; -0,65) | N/A <sup>c</sup>                                |
| <b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>      | 19,8 <sup>b</sup>                           | 24,7 <sup>b</sup>                    | 7,7                                             |
| <b>Tělesná hmotnost</b>                                       |                                             |                                      |                                                 |
| Počáteční (průměr) v kg                                       | 96,9                                        | 96,7                                 | 97,7                                            |
| Změna od počátku v % (upravený průměr)                        | -1,8                                        | -2,3                                 | 0,1                                             |
| Rozdíl proti placebo (upravený průměr) (97,5% CI)             | -1,9 <sup>b</sup><br>(-2,2; -1,5)           | -2,4 <sup>b</sup><br>(-2,8; -2,0)    | N/A <sup>c</sup>                                |

| <b>Trojkombinace s metforminem a sitagliptinem<sup>e</sup> (26 týdnů)</b> |                                                                              |                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                                                           | <b>Kanagliflozin +<br/>metformin a sitagliptin<sup>g</sup><br/>(n = 107)</b> | <b>Placebo + metformin a<br/>sitagliptin<br/>(n = 106)</b> |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                               |                                                                              |                                                            |
| Počáteční (průměr)                                                        | 8,53                                                                         | 8,38                                                       |
| Změna od počátku (upravený průměr)                                        | -0,91                                                                        | -0,01                                                      |
| Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)                           | -0,89 <sup>b</sup><br>(-1,19; -0,59)                                         |                                                            |
| <b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>                  | 32 <sup>f</sup>                                                              | 12                                                         |
| <b>Hladina plasmatické glukózy nalačno (mg/dl)</b>                        |                                                                              |                                                            |
| Počáteční (průměr)                                                        | 186                                                                          | 180                                                        |
| Změna od počátku (upravený průměr)                                        | -30                                                                          | -3                                                         |
| Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)                           | -27 <sup>b</sup><br>(-40; -14)                                               |                                                            |
| <b>Tělesná hmotnost</b>                                                   |                                                                              |                                                            |
| Počáteční (průměr) v kg                                                   | 93,8                                                                         | 89,9                                                       |
| Změna od počátku v % (upravený průměr)                                    | -3,4                                                                         | -1,6                                                       |
| Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI)                           | -1,8 <sup>b</sup><br>(-2,7; -0,9)                                            |                                                            |

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

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

<sup>c</sup> Neaplikovatelné.

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

<sup>e</sup> Kanagliflozin 100 mg v dávce zvyšované na 300 mg

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

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

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

Jednoúčelová studie prokázala, že souběžné podávání kanagliflozinu 50 mg a 150 mg dávkovaného dvakrát denně v dvojkombinaci s metforminem vede ke klinicky i statisticky významným výsledkům v porovnání s placebem v kontrole glykemie, včetně HbA<sub>1c</sub>, v procentu pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> < 7 %, ve změně hladiny glukózy v plazmě na lačno (FPG) a ve snížení tělesné hmotnosti, jak je ukázáno v tabulce 6.

**Tabulka 6: Výsledky účinnosti získané z placebem kontrolovaných klinických studií s kanagliflozinem podávaným dvakrát denně<sup>a</sup>**

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

|                                                 |                                   |                                   |                  |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| Změna od počátku v % (upravený průměr)          | -2,8                              | -3,2                              | -0,6             |
| Rozdíl proti placebu (upravený průměr) (95% CI) | -2,2 <sup>b</sup><br>(-3,1; -1,3) | -2,6 <sup>b</sup><br>(-3,5; -1,7) | N/A <sup>c</sup> |

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

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

<sup>c</sup> Neaplikovatelné.

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

### Aktivní látkou kontrolované studie

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

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti z aktivní látkou kontrolovaných klinických studií<sup>a</sup>**

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

|                                                          |                                   |                  |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| <b>Pacienti (%) dosáhnuvší HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b> | 47,6                              | 35,3             |
| <b>Tělesná hmotnost</b>                                  |                                   |                  |
| Počáteční (průměr) v kg                                  | 87,6                              | 89,6             |
| Změna od počátku v % (upravený průměr)                   | -2,5                              | 0,3              |
| Rozdíl proti glimepiridu (upravený průměr) (95% CI)      | -2,8 <sup>d</sup><br>(-3,3; -2,2) | N/A <sup>c</sup> |

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

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

<sup>c</sup> Neaplikovatelné.

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

#### Kanagliflozin jako zahajovací kombinační léčba s metforminem

Kanagliflozin byl hodnocen v kombinaci s metforminem jako zahajovací kombinační léčba u pacientů s diabetem typu 2, u kterých dieta a cvičení nevedly k úspěchu. Kanagliflozin 100 mg a kanagliflozin 300 mg v kombinaci s metforminem XR vedly v porovnání s příslušnými dávkami kanagliflozinu (100 mg a 300 mg) samotného nebo metforminu XR samotného ke statisticky významně většímu zlepšení HbA<sub>1c</sub> (tabulka 8).

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

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



| <b>Tělesná hmotnost</b>                                            |      |                                    |                                   |                                   |                                   |
|--------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Počáteční (průměr) v kg                                            | 92,1 | 90,3                               | 93,0                              | 88,3                              | 91,5                              |
| % změny počáteční hodnoty (upravený průměr)                        | -2,1 | -3,0                               | -3,9                              | -3,5                              | -4,2                              |
| Rozdíl proti metforminu XR (upravený průměr) (95% CI) <sup>†</sup> |      | -0,9 <sup>§§</sup><br>(-1,6; -0,2) | -1,8 <sup>§</sup><br>(-2,6; -1,1) | -1,4 <sup>‡</sup><br>(-2,1; -0,6) | -2,1 <sup>‡</sup><br>(-2,9; -1,4) |

\* Intent-to-treat populace

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

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

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

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

### Zvláštní populace

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

#### *Starší pacienti*

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

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

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

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

### Glukóza v plazmě nalačno

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

## Postprandiální glukóza

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

## Tělesná hmotnost

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

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

## Krevní tlak

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

## Pacienti s výchozí hodnotou $HbA_{1c} > 10$ až $\leq 12$ %

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

## Kardiovaskulární výsledky v programu CANVAS

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

Ve studii CANVAS byly subjekty náhodně zařazeny v poměru 1:1:1 do skupiny léčené kanagliflozinem 100 mg, kanagliflozinem 300 mg nebo odpovídajícím placebem. Ve studii

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

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

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

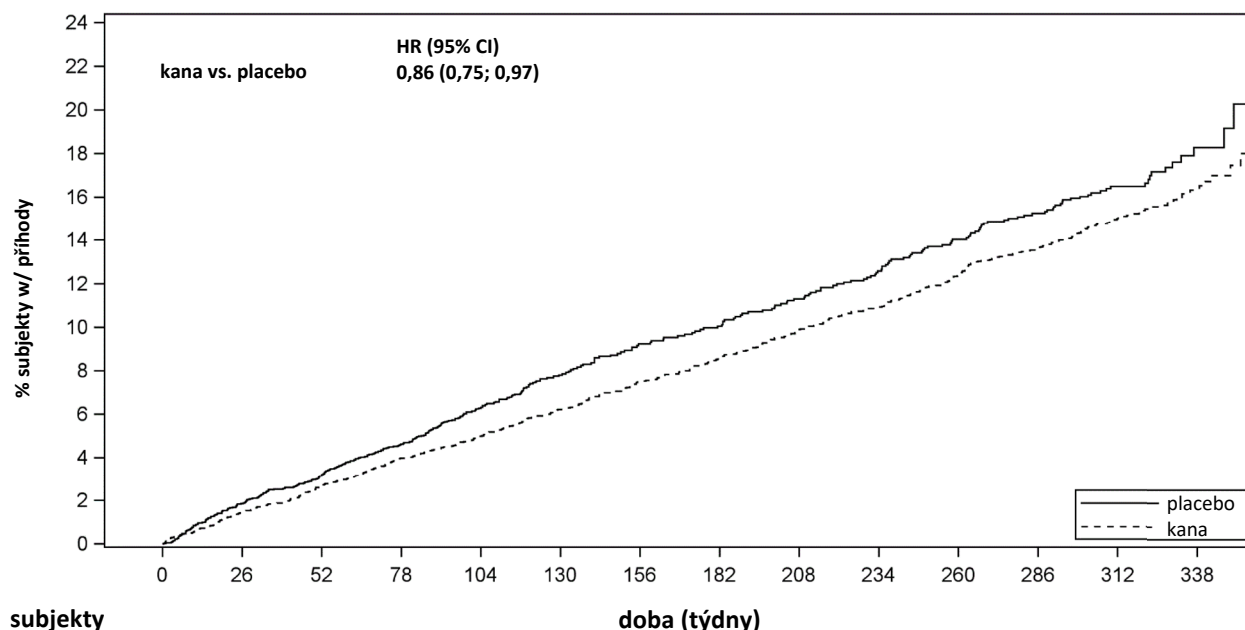
Výchozí renální funkce byly normální nebo mírně zhoršené u 80 % pacientů a středně zhoršené u 20 % pacientů (střední hodnota eGFR 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Při zařazení byli pacienti léčeni jedním nebo více antidiabetickými léčivými přípravky včetně metforminu (77 %), inzulinu (50 %) a sulfonylurey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

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

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

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

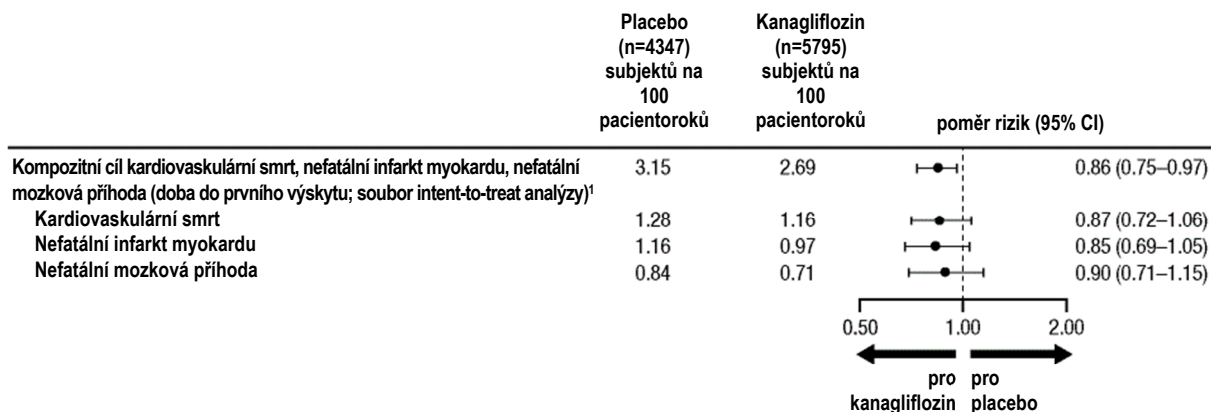
**Obrázek 1: doba do prvního výskytu velké nežádoucí kardiovaskulární příhody**



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

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

**Obrázek 2: vliv léčby na primární složený cíl hodnocení a jeho složky**



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

### Mortalita ze všech příčin

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

### Srdeční selhání vyžadující hospitalizaci

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

## Renální cíle hodnocení

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

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

## Metformin

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

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

## Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Vokanamet

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

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

## Kanagliflozin

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

### Absorpce

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

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

### Eliminace

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

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

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

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Otevřená studie s jednorázovým podáním hodnotila farmakokinetiku kanagliflozinu 200 mg u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (klasifikováno pomocí  $Cl_{CR}$  stanovené Cockcroft-Gaultovou rovnicí) ve srovnání se zdravými jedinci. Tato studie zahrnovala 8 subjektů

s normální funkcí ledvin ( $Cl_{CR} \geq 80$  ml/min), 8 subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin ( $Cl_{CR}$  50 ml/min až < 80 ml/min), 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $Cl_{CR}$  30 ml/min až < 50 ml/min) a 8 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $Cl_{CR} < 30$  ml/min) a také 8 subjektů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu (ESKD) na hemodialýze.

$C_{max}$  kanagliflozinu byla mírně zvýšena o 13 %, 29 % a 29 % u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, ale nebyla zvýšena u subjektů na hemodialýze. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky byla AUC kanagliflozinu v plazmě zvýšena o přibližně 17 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, o 63 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 50 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, byla však podobná u subjektů s ESKD a zdravých dobrovolníků.

Kanagliflozin je dialýzou odstraňován zanedbatelně.

#### *Porucha funkce jater*

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

Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky významné.

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatrická populace*

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

#### *Další zvláštní skupiny populace*

##### *Farmakogenetika*

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

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

#### *Metformin*

##### Absorpce

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

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

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

Potrava snižuje míru absorpce metforminu a mírně ji prodlužuje. Po perorálním podání 850 mg tablety byla zjištěna o 40 % nižší maximální koncentrace v plazmě; pozorováno bylo také snížení AUC o 25 % a prodloužení doby do dosažení maximální koncentrace v plazmě o 35 minut. Klinický význam tohoto poklesu není znám.

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

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

### Pediatrická populace

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

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

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

### Kanagliflozin

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

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

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



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

Studie provedené u mláďat potkanů, kterým byl podáván kanagliflozin ode dne 21 až do dne 90 po narození, nevykazovaly zvýšenou citlivost ve srovnání s účinky, jaké byly pozorovány u dospělých potkanů. Nicméně byla pozorována dilatace ledvinné pánvičky s NOEL (No Observed Effect Level) při expozicích odpovídajících 2,4 resp. 0,5 násobku klinické expozice při dávce 100 mg resp. 300 mg, která se plně neupravila během 1měsíčního období zotavení. Trvalé poškození ledvinné tkáně u mláďat potkana lze s největší pravděpodobností přičíst snížené schopnosti ledvin potkanů zvládnout kanagliflozinem indukované zvýšení objemu moči, protože funkční dozrávání ledvin u potkanů pokračuje až 6 týdnů věku.

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

## Metformin

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

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

## Kanagliflozin/metformin

Ve studii embryonálního vývoje plodu u potkanů způsoboval samotný metformin (300 mg/kg/den) neúplnou až zcela chybějící osifikaci; naproti tomu samotný kanagliflozin (60 mg/kg/den) neměl žádný vliv. Při podávání kanagliflozinu/metforminu v dávkách 60/300 mg/kg/den (hladina expozice byla při dávkách 300/2000 mg u kanagliflozinu 1 násobkem a u metforminu 13 násobkem klinické expozice) byly účinky v porovnání se samotným metforminem výraznější.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza

Hypromelóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

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

Makrogol (3350)  
Polyvinylalkohol  
Mastek  
Oxid titaničitý (E171)  
Červený oxid železitý (E172)  
Černý oxid železitý (E172)

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

Makrogol (3350)  
Polyvinylalkohol  
Mastek  
Oxid titaničitý (E171)  
Červený oxid železitý (E172)  
Žlutý oxid železitý (E172)

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

Makrogol (3350)  
Polyvinylalkohol  
Mastek  
Oxid titaničitý (E171)  
Žlutý oxid železitý (E172)

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

Makrogol (3350)  
Polyvinylalkohol  
Mastek  
Oxid titaničitý (E171)  
Červený oxid železitý (E172)  
Černý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

HDPE lahvička s bezpečnostním uzávěrem, s natavenou fólií, s vysoušedlem.  
Lahvička obsahuje 20 nebo 60 potahovaných tablet.

Velikost balení:

1 x 20 potahovaných tablet

1 x 60 potahovaných tablet

Vícečetné balení obsahující 180 (3x60) potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety

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

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

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

Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety

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

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

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

Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety

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

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

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

Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety

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

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

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

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

Datum první registrace: 23. dubna 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 18. prosince 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Itálie

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.
- Při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety  
Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety  
Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety  
Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety  
kanagliflozin/metformin-hydrochlorid

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.  
Jedna tableta obsahuje 50 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.  
Jedna tableta obsahuje 150 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.  
Jedna tableta obsahuje 150 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta,  
20 potahovaných tablet  
60 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

## ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety  
Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety  
Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety  
Vokanamet 150 mg/1 000 mg potahované tablety  
kanagliflozin/metformin-hydrochlorid

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.  
Jedna tableta obsahuje 50 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.  
Jedna tableta obsahuje 150 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.  
Jedna tableta obsahuje 150 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta.  
20 potahovaných tablet.  
60 potahovaných tablet.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1,000 mg – 20 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1,000 mg – 60 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1,000 mg – 20 potahovaných tablet)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1,000 mg – 60 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALE

### ŠTÍTEK VÍCEČETNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 3 BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety  
Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety  
Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety  
Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety  
kanagliflozin/metformin-hydrochlorid

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.  
Jedna tableta obsahuje 50 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.  
Jedna tableta obsahuje 150 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.  
Jedna tableta obsahuje 150 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta.  
Vícečetné balení: 180 potahovaných tablet (3 balení po 60)

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 potahovaných tablet)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 potahovaných tablet)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 potahovaných tablet)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

vokanamet 50 mg/850 mg  
vokanamet 50 mg/1000 mg  
vokanamet 150 mg/850 mg  
vokanamet 150 mg/1000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE, KTERÉ MAJÍ BÝT UVEDENY NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA PRO JEDNO BALENÍ VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety  
Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety  
Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety  
Vokanamet 150 mg/1 000 mg potahované tablety  
kanagliflozin/metformin-hydrochlorid

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.  
Jedna tableta obsahuje 50 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.  
Jedna tableta obsahuje 150 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.  
Jedna tableta obsahuje 150 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta.  
60 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení obsahujícího 3 lahvičky, které nelze vydávat odděleně.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 potahovaných tablet)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 potahovaných tablet)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 potahovaných tablet)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVÉ PÍSMU**

vokanamet 50 mg/850 mg  
vokanamet 50 mg/1000 mg  
vokanamet 150 mg/850 mg  
vokanamet 150 mg/1000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

## ŠTÍTEK NA LAHVIČCE Z VÍCEČETNÉHO BALENÍ

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety  
Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety  
Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety  
Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety  
kanagliflozin/metformin-hydrochlorid

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.

Jedna tableta obsahuje 50 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

Jedna tableta obsahuje 150 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.

Jedna tableta obsahuje 150 mg kanagliflozinu ve formě hemihydrátu kanagliflozinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta.

60 potahovaných tablet.

Součást vícečetného balení obsahujícího 3 lahvičky, které nelze vydávat odděleně.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 potahovaných tablet)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 potahovaných tablet)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 potahovaných tablet)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

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

kanagliflozin/metformin-hydrochlorid

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Vokanamet a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vokanamet užívat
3. Jak se Vokanamet užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Vokanamet uchovávat
6. Obsah balení a další informace

## **1. Co je Vokanamet a k čemu se používá**

Vokanamet obsahuje dvě různé léčivé látky: kanagliflozin a metformin. To jsou dvě léčivé látky, které účinkují současně rozdílným mechanismem, aby snížily hladinu glukózy v krvi a mohly pomoci zabránit onemocnění srdce u dospělých pacientů s diabetem typu 2 (cukrovkou).

Přípravek Vokanamet lze užívat buď samostatně, nebo spolu s dalšími přípravky, které můžete užívat k léčbě diabetu typu 2 [např. inzulin, inhibitor DPP-4 (např. sitagliptin, saxagliptin nebo linagliptin), derivát sulfonylurey (např. glimepirid nebo glipizid) nebo pioglitazon], aby se snížila hladina cukru v krvi. Pravděpodobně k léčbě diabetu typu 2 již užíváte jeden nebo více takových přípravků.

Vokanamet je užíván, pokud cukr v krvi nelze adekvátně kontrolovat metformínem samotným nebo jeho kombinací s jiným antidiabetickým lékem. Jestliže již užíváte obě léčivé látky, kanagliflozin a metformin, odděleně ve dvou tabletách, Vokanamet je může nahradit v jedné tabletě.

Je důležité, abyste dodržel(a) doporučení pro dietu a cvičení daná lékařem nebo zdravotní sestrou.

### **Co je diabetes (cukrovka) typu 2?**

Diabetes typu 2 je onemocnění, při kterém Vaše tělo nevytváří dostatek inzulinu, a inzulin, který Vaše tělo vytváří, nepracuje tak dobře, jak by měl. Vaše tělo může také vytvářet příliš mnoho cukru.

Dojde-li k tomu, cukr (glukóza) se hromadí v krvi. To může vést k závažným zdravotním stavům, jako je onemocnění srdce, onemocnění ledvin, slepota a amputace.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vokanamet užívat**

### **Neužívejte Vokanamet**

- jestliže jste alergický(á) na kanagliflozin, metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte problémy s játry,

- jestliže máte závažné zhoršení funkce ledvin,
- jestliže máte nekontrolovaný diabetes, například se závažnou hyperglykemií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjemem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz „Riziko laktátové acidózy“ níže) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je onemocnění, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi a které může vést k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.
- jestliže máte závažnou infekci,
- jestliže jste ztratil(a) velké množství tekutin z těla (dehydratace), např. po dlouhotrvajícím nebo závažném průjmu, nebo jestliže jste zvracel(a) několikrát za sebou,
- jestliže máte diabetické pre-koma,
- jestliže jste v nedávné době měl(a) srdeční infarkt nebo máte závažné oběhové potíže, například „šok“ nebo potíže s dýcháním,
- jestliže v nadměrné míře požíváte alkohol (ať již denně nebo občas),
- jestliže máte nebo jste nedávno měl(a) srdeční selhání.

### **Upozornění a opatření**

#### **Riziko laktátové acidózy**

Přípravek Vokanamet může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zvláště pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocnění jater a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce).

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených stavů, promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Užívání přípravku Vokanamet dočasně ukončete, pokud máte onemocnění, které může souviset s dehydratací** (významná ztráta tělesných tekutin), jako při silném zvracení, průjmu, horečce, vystavení teplu nebo pokud pijete méně než normálně. Promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Ukončete užívání přípravku Vokanamet a porad'te se s lékařem nebo jděte na nejbližší nemocniční pohotovost okamžitě, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy, protože tento stav může vést ke kómatu.**

Mezi příznaky laktátové acidózy patří:

- zvracení,
- bolest žaludku (bolest břicha),
- svalové křeče,
- celkový pocit nevolnosti se závažnou únavou,
- problémy s dýcháním,
- snížení tělesné teploty a srdečního tepu.

Laktátová acidóza je zdravotní stav, který vyžaduje naléhavé ošetření, a musí být léčena v nemocnici.

Porad'te se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou před užitím přípravku Vokanamet a během léčby:

- o tom, co můžete udělat, abyste zabránil(a) ztrátám tekutin (dehydrataci) (ohledně příznaků dehydratace viz bod 4).
- jestliže máte diabetes (cukrovku) typu 1, protože přípravek Vokanamet se nesmí používat k léčbě tohoto onemocnění.
- jestliže se u Vás objeví rychlý úbytek tělesné hmotnosti, pocit na zvracení nebo zvracení, bolesti břicha, nadměrná žízeň, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost, neobvyklá ospalost nebo únava, nasládlý dech, sladká nebo kovová chuť v ústech, nebo zvláštní zápach moči nebo potu, okamžitě se porad'te se svým lékařem nebo jděte na nejbližší nemocniční pohotovost. Tyto

příznaky mohou být známkou „diabetické ketoacidózy“ – vzácný, ale závažný, někdy život ohrožující problém, který se může vyskytovat v souvislosti s cukrovkou z důvodu zvýšených hladin ketolátů zjištěných v moči nebo krvi. Riziko vzniku diabetické ketoacidózy může být zvýšeno dlouhodobým hladověním, nadměrnou konzumací alkoholu, dehydratací, náhlým snížením dávky inzulínu nebo vyšší potřebou inzulínu z důvodu chirurgického výkonu nebo závažného onemocnění.

- pokud se chystáte podstoupit velký chirurgický zákrok nebo zákrok, který vyžaduje dlouhodobé hladovění, zeptejte se svého lékaře, zda musíte ukončit užívání přípravku Vokanamet a kdy máte jeho užívání znovu zahájit.
- jestliže jste někdy trpěl(a) závažným onemocněním srdce nebo jste měl(a) cévní mozkovou příhodu.
- jestliže užíváte léky na snížení krevního tlaku (antihypertenziva) anebo jste někdy měl(a) nízký krevní tlak (hypotenzi). Více informací je uvedeno níže v bodě „Další léčivé přípravky a Vokanamet“.
- jestliže Vám byla na dolní končetině provedena amputace.
- je důležité pravidelně kontrolovat Vaše nohy a dodržovat jakékoli další pokyny týkající se péče o nohy a dostatečné hydratace stanovené Vaším lékařem. Informujte okamžitě svého lékaře, pokud si všimnete jakýchkoli zranění nebo změny barvy nohou nebo jakékoli bolestivosti nebo citlivosti nohou. Některé studie ukazují, že užívání kanagliflozinu může přispět k riziku amputace dolní končetiny (především prstu na noze a na nártu).
- Kontaktujte svého lékaře okamžitě, jestliže se u Vás objeví kombinace příznaků bolesti, citlivosti, zčervenání nebo otok v oblasti mezi genitáliemi a konečníkem s teplotou nebo se stavem, kdy se necítíte celkově dobře. Tyto příznaky mohou být známkou vzácné, ale závažné nebo i život ohrožující infekce, která se jmenuje nekrotizující fasciitida v oblasti perinea nebo Fourniérova gangréna, která ničí tkáň pod kůží (rozpad tkáně mezi genitáliemi a konečníkem). Fourniérova gangréna musí být okamžitě léčena.
- jestliže máte známky kvasinkové infekce pohlavních orgánů, jako je podráždění, svědění, neobvyklý výtok nebo zápach.
- jestliže máte závažnou infekci ledvin nebo močových cest s horečkou. Váš lékař Vás může požádat, abyste přestal(a) přípravek Vokanamet užívat, dokud se nevyлéčíte.

### **Funkce ledvin**

Během léčby přípravkem Vokanamet bude Váš lékař provádět kontrolu funkce ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin.

### **Operace**

Pokud budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání přípravku Vokanamet v období během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Vokanamet ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Váš lékař rozhodne, jestli po dobu, kdy Vokanamet neužíváte, potřebujete jinou léčbu ke snižování hladiny cukru v krvi. Je důležité, abyste se řídil(a) přesně pokyny svého lékaře.

### **Glukóza v moči**

Vzhledem k tomu, jak tento přípravek účinkuje, bude během užívání tohoto léčivého přípravku zkouška moči pozitivní na cukr (glukózu).

### **Děti a dospívající**

Vokanamet se nedoporučuje u dětí a dospívajících do 18 let, protože u těchto pacientů nejsou k dispozici žádné údaje.

### **Další léčivé přípravky a Vokanamet**

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání přípravku Vokanamet ukončit před nebo v době podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Vokanamet ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to kvůli tomu, že tento přípravek může ovlivnit způsob, jakým účinkují některé jiné léčivé přípravky. Může být nutné častější provádění vyšetření glukózy v krvi a funkce ledvin nebo Váš lékař může upravit dávkování přípravku Vokanamet. Je zvláště důležité uvést následující:

- inzulin nebo derivát sulfonylurey (např. glimepirid nebo glipizid) k léčbě diabetu – Váš lékař může snížit dávku, aby se vyhnul přílišnému snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykémii).
- léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika).
- třezalka tečkovaná (rostlinný přípravek k léčbě deprese).
- karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital (léky používané ke kontrole křečí).
- lithium (lék používaný k léčbě bipolární poruchy)
- efavirenz nebo ritonavir (léky používané k léčbě infekce HIV).
- rifampicin (antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy).
- cholestyramin (přípravek používaný ke snížení hladiny cholesterolu v krvi). Viz bod 3 „Jak přípravek užívat“.
- digoxin nebo digitoxin (léčivé přípravky užívané k léčbě problémů se srdcem). Užíváte-li přípravek Vokanamet může být nutné sledování hladiny digoxinu nebo digitoxinu v krvi.
- dabigatran (přípravek na zředění krve, který snižuje riziko tvorby krevních sraženin).
- léčivé přípravky s obsahem alkoholu. Viz bod „Vokanamet a alkohol“.
- cimetidin (léčivý přípravek užívaný k léčbě žaludečních problémů).
- kortikosteroidy (používají se k léčbě různých typů onemocnění, jako je závažný zánět kůže nebo astma), které se podávají ústy, injekčně nebo se inhalují.
- beta-2 agonisté, například salbutamol nebo terbutalin, k léčbě astmatu.
- léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celecoxib).
- určité léky k léčbě vysokého krevního tlaku (ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II).

### **Vokanamet s alkoholem**

Během užívání přípravku Vokanamet se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Upozornění a opatření“).

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Kanagliflozin, jedna ze složek přípravku Vokanamet, se v těhotenství užívat nesmí. Poradte se se svým lékařem o nejlepším způsobu kontroly cukru v krvi bez užívání přípravku Vokanamet, jakmile zjistíte, že jste těhotná.

Neužívejte přípravek Vokanamet, pokud kojíte. Promluvte si se svým lékařem, zda přestat kojit, nebo ukončit užívání tohoto přípravku.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Vokanamet nemá žádný nebo zanedbatelný účinek na schopnost řídit vozidla, jezdit na kole a používat nástroje nebo obsluhovat stroje. Při užívání tohoto léčivého přípravku však byly hlášeny závratě nebo točení hlavy, které mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Užívání přípravku Vokanamet s léčivými přípravky k léčbě diabetu zvanými deriváty sulfonylurey (např. glimepirid nebo glipizid) nebo inzulinem může zvýšit riziko příliš nízké hladiny cukru v krvi (hypoglykémie). Příznaky zahrnují rozmazané vidění, brnění rtů, třes, pocení, bledost, změnu nálady nebo pocit úzkosti nebo zmatenosti. To může ovlivnit Vaši schopnost řídit, jezdit na kole a používat nástroje nebo obsluhovat stroje. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví jakýkoli příznak nízké hladiny cukru v krvi.



### **Přípravek Vokanamet obsahuje sodík**

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

### **3. Jak se Vokanamet užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### **V jakém množství se Vokanamet užívá**

- Dávka přípravku Vokanamet je jedna tableta dvakrát denně.
- Síla přípravku Vokanamet, kterou budete užívat, závisí na Vašem zdravotním stavu a na tom, kolik kanagliflozinu a metforminu je zapotřebí ke snížení hladiny cukru v krvi.
- Váš lékař Vám předepíše sílu přípravku, která je pro Vás nejvhodnější.

#### **Jak přípravek užívat**

- Tabletou spolkněte celou a zapijte ji vodou.
- Nejlepší je užívat tabletu s jídlem. To sníží riziko podráždění Vašeho žaludku.
- Snažte se užívat tabletu každý den ve stejném čase. Pomůže Vám to si zapamatovat užívání tablety.
- Pokud Vám Váš lékař předepsal kanagliflozin s jakýmkoli léčivým přípravkem ke snížení cholesterolu, jako je např. cholestyramin, měl(a) byste užívat kanagliflozin minimálně 1 hodinu před nebo 4 hodiny až 6 hodin po léku snižujícím hladinu cholesterolu.

Lékař může předepsat přípravek Vokanamet spolu s jiným antidiabetikem. Vždy užívejte všechny léčivé přípravky tak, jak Vám lékař doporučil, abyste dosáhl(a) co nejlepšího účinku na Vaše zdraví.

#### **Dieta a cvičení**

Pro kontrolu cukrovky se budete muset i nadále řídit doporučeními týkajícími se diety a cvičení od svého lékaře, lékárníka anebo zdravotní sestry. Zejména pokud dodržujete diabetickou dietu ke kontrole tělesné hmotnosti, pokračujte v ní i při užívání tohoto přípravku.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Vokanamet, než jste měl(a)**

Jelikož přípravek Vokanamet obsahuje metformin, pak pokud jste tohoto přípravku užil(a) více, než jste měl(a), může u Vás dojít k laktátové acidóze. Pokud Vás to postihne, můžete potřebovat bezodkladnou nemocniční léčbu, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu. Příznaky laktátové acidózy zahrnují zvracení, bolesti žaludku, svalové křeče a celkový pocit nemoci se silnou únavou nebo dýchacími obtížemi. Dalšími příznaky jsou snížená tělesná teplota a zpomalený tep. Přípravek ihned přestaňte užívat a obraťte se na lékaře nebo rovnou jděte do nejbližší nemocnice (viz bod 2). Balení přípravku vezměte s sebou.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vokanamet**

- Zapomenete-li užít dávku, vezměte ji, jakmile si vzpomenete. Je-li však již doba na užití další dávky, dávku vynechejte.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Vokanamet**

Hladiny cukru v krvi by se mohly zvýšit, pokud přestanete tento přípravek užívat. Nepřestávejte tento přípravek užívat bez rady s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Přestaňte užívat přípravek Vokanamet a co nejdříve se poradte s lékařem nebo jděte do nejbližší nemocnice, vyskytne-li se u Vás některý z dále uvedených závažných nežádoucích účinků:**

##### **Závažné alergické reakce (vzácné, mohou postihnout až 1 z 1000 osob)**

Případné známky závažné alergické reakce mohou zahrnovat:

- otok obličeje, rtů, úst, jazyka, nebo hrdla, což může vést k obtížím s dýcháním nebo polykáním.

##### **Laktátová acidóza (velmi vzácné, může postihnout až 1 z 10 000 osob)**

Přípravek Vokanamet může způsobit velmi vzácný (může postihnout až 1 uživatele z 10 000), ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza (viz bod „Upozornění a opatření“). Pokud k tomu dojde, musíte **okamžitě ukončit užívání přípravku Vokanamet a poradit se s lékařem nebo jít na nejbližší nemocniční pohotovost**, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.

##### **Diabetická ketoacidóza (vzácné, mohou postihnout až 1 z 1000 osob)**

Toto jsou příznaky diabetické ketoacidózy (viz také bod 2)

- zvýšené hladiny „ketolátek“ v moči nebo v krvi
- rychlý úbytek tělesné hmotnosti
- pocit na zvracení nebo zvracení
- bolesti břicha
- nadměrná žízeň
- rychlé a hluboké dýchání
- zmatenost
- neobvyklá ospalost nebo únava
- nasládlý dech, sladká nebo kovová chuť v ústech, nebo zvláštní zápach moči nebo potu.

Tyto příznaky se mohou objevit bez ohledu na hladinu glukózy v krvi. Lékař může rozhodnout o dočasném nebo úplném ukončení léčby přípravkem Vokanamet.

##### **Dehydratace (méně časté, může postihnout až 1 ze 100 osob)**

- Ztráta příliš velkého množství tekutin z těla (dehydratace). Dochází k tomu častěji u starších pacientů (ve věku  $\geq 75$  let), pacientů s potížemi s ledvinami a u pacientů užívajících močopudné přípravky (diuretika).

Možné příznaky dehydratace jsou:

- pocit závratě nebo točení hlavy
- mdloba nebo pocit závratě nebo omdlávání po postavení se
- velmi sucho v ústech nebo pocit lepení se jazyka na patro, pocit velké žízně
- pocit velké slabosti nebo únavy
- vylučování malého množství nebo žádné moči
- rychlý tlukot srdce.

**Informujte svého lékaře co nejdříve, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:**

##### **Hypoglykemie (velmi časté, mohou postihnout více než 1 z 10 osob)**

- nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie) – při užívání tohoto přípravku spolu s inzulínem nebo derivátem sulfonylurey (glimepiridem nebo glipizidem).

Možné příznaky nízké hladiny cukru v krvi jsou:

- rozmazané vidění
- brnění rtů
- třes, pocení, bledost
- změna nálady nebo pocit úzkosti nebo pocit zmatenosti.

Lékař Vám poradí, jak léčit nízkou hladinu cukru v krvi a co dělat, pokud máte jakýkoli z výše uvedených příznaků.

#### **Infekce močových cest (časté, mohou postihnout až 1 z 10 osob)**

- Příznaky závažné infekce močových cest jsou např.:
  - horečka a/nebo zimnice
  - pocit pálení při močení
  - bolest v zádech nebo v boku.

Ačkoli je to méně časté, pokud uvidíte v moči krev, sdělte to okamžitě svému lékaři.

#### **Další nežádoucí účinky:**

##### **Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)**

- vaginální kvasinková infekce.

##### **Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)**

- vyrážka nebo zarudnutí penisu nebo předkožky (kvasinková infekce)
- změny v močení (včetně častějšího močení nebo většího množství vyloučené moči, urgentní potřeba močení, potřeba močení v noci)
- zácpa
- pocit žízně
- pocit na zvracení (nevolnost)
- krevní testy mohou odhalit změny v hladinách tuku v krvi (cholesterolu) a nárůst počtu červených krvinek v krvi (hematokritu).

##### **Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)**

- vyrážka nebo červená kůže, která může svědit a může zahrnovat bulky, mokvavou tekutinu nebo puchýře
- kopřivka
- krevní testy mohou odhalit změny související s funkcí ledvin (zvýšení kreatininu nebo urey) nebo zvýšenou hladinu draslíku
- krevní testy mohou ukázat zvýšení hodnot fosfátů v krvi
- zlomeniny kostí
- selhání ledvin (zejména v důsledku velké ztráty tekutin z těla)
- amputace dolní končetiny (především prstu na noze) zejména u pacientů s vysokým rizikem srdečního onemocnění
- fimóza – potíže s přehrnutím předkožky přes žalud penisu
- kožní reakce po vystavení slunečnímu záření.

#### **Není známo (četnost nelze stanovit z dostupných dat)**

- nekrotizující fasciitida v oblasti perinea nebo Fourniérova gangréna, závažná infekce měkkých tkání genitálu nebo mezi oblastí genitálií a konečníku.

#### **Nežádoucí účinky metforminu užívaného samostatně (neuvedené u kanagliflozinu)**

- Velmi časté: pocit na zvracení (nevolnost), zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu
- Časté: kovová chuť v ústech (porucha chuti), pokles hladiny vitamínu B<sub>12</sub> (může způsobit anemii – nízký počet červených krvinek)
- Velmi vzácné: poruchy v testech funkce jater, hepatitida (onemocnění jater) a svědění.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Vokanamet uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nepoužívejte přípravek Vokanamet, pokud je obal poškozen nebo nese známky jakéhokoli narušení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Vokanamet obsahuje

- Léčivými látkami jsou kanagliflozin a metformin-hydrochlorid.
  - Jedna 50 mg/850 mg tableta obsahuje hemihydrát kanagliflozinu, odpovídající 50 mg kanagliflozinu, a 850 mg metformin-hydrochloridu.
  - Jedna 50 mg/1000 mg tableta obsahuje hemihydrát kanagliflozinu, odpovídající 50 mg kanagliflozinu, a 1000 mg metformin-hydrochloridu.
  - Jedna 150 mg/850 mg tableta obsahuje hemihydrát kanagliflozinu, odpovídající 150 mg kanagliflozinu, a 850 mg metformin-hydrochloridu.
  - Jedna 150 mg/1000 mg tableta obsahuje hemihydrát kanagliflozinu, odpovídající 150 mg kanagliflozinu, a 1000 mg metformin-hydrochloridu.
- Dalšími složkami jsou:
  - Jádru tablety: mikrokrytalická celulóza, hypromelóza, sodná sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát
  - Potah tablety:
    - tablety 50 mg/850 mg: makrogol 3350, polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).
    - tablety 50 mg/1000 mg: makrogol 3350, polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).
    - tablety 150 mg/850 mg: makrogol 3350, polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý (E171) a žlutý oxid železitý (E172).
    - tablety 150 mg/1000 mg: makrogol 3350, polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).

### Jak Vokanamet vypadá a co obsahuje toto balení

- Vokanamet 50 mg/850 mg potahované tablety jsou růžové tablety ve tvaru tobolky o délce 20 mm, s vyraženým „CM“ na jedné straně a „358“ na druhé straně.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg potahované tablety jsou béžové tablety ve tvaru tobolky o délce 21 mm, s vyraženým „CM“ na jedné straně a „551“ na druhé straně.
- Vokanamet 150 mg/850 mg potahované tablety jsou světle žluté tablety ve tvaru tobolky o délce 21 mm, s vyraženým „CM“ na jedné straně a „418“ na druhé straně.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg potahované tablety jsou purpurové tablety ve tvaru tobolky o délce 22 mm, s vyraženým „CM“ na jedné straně a „611“ na druhé straně.

Vokanamet se dodává v HDPE lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem. Velikost balení je 20 a 60 tablet a papírové krabičky na vícečetná balení po 180 tabletách (3 lahvičky po 60 tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545  
medical@menarini.be

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**България**

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”  
ЕООД  
тел.: +359 2 454 0950  
bcsafia@berlin-chemie.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Menarini Benelux NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545  
medical@menarini.be

**Česká republika**

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika  
s.r.o.  
Tel: +420 267 199 333  
office@berlin-chemie.cz

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Berlin-Chemie AG  
Tlf: +45 78 71 31 21

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Nederland**

Menarini Benelux NV/SA  
Tel: +32 (0)2 721 4545  
medical@menarini.be

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Norge**

Berlin-Chemie AG  
Tlf: +45 78 71 31 21

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13  
info@menarini.gr

**Österreich**

A. Menarini Pharma GmbH  
Tel: +43 1 879 95 85-0  
office@menarini.at

**España**

Laboratorios Menarini, S.A.  
Tel: +34 93 462 88 00  
info@menarini.es

**Polska**

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 566 21 00  
biuro@berlin-chemie.com

**France**

MENARINI France  
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20  
im@menarini.fr

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd  
Tel: +353 1 284 6744  
medinfo@menarini.ie

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Laboratori Guidotti S.p.A.  
Tel: +39 050 971011  
contatti@labguidotti.it

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13  
info@menarini.gr

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Portugal**

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.  
Tel: +351 210 935 500  
menporfarma@menarini.pt

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 544 30 730  
slovakia@berlin-chemie.com

**Suomi/Finland**

Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy  
Puh/Tel: +358 403 000 760  
fi@berlin-chemie.com

**Sverige**

Berlin-Chemie AG  
Tfn: +45 78 71 31 21

**United Kingdom (Northern Ireland)**

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.  
Tel: +44 (0)1628 856400  
menarini@medinformation.co.uk

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

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