

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат (canagliflozin hemihydrate), съответстващ на 50 mg канаглифлозин (canagliflozin) и 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат (canagliflozin hemihydrate), съответстващ на 50 mg канаглифлозин (canagliflozin) и 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат (canagliflozin hemihydrate), съответстващ на 150 mg канаглифлозин (canagliflozin) и 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат (canagliflozin hemihydrate), съответстващ на 150 mg канаглифлозин (canagliflozin) и 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки

Таблетката е розова, с форма на капсула, с дължина 20 mm, филмирана и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „358“ от другата.

Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Таблетката е бежова, с форма на капсула, с дължина 21 mm, филмирана и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „551“ от другата.

Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки

Таблетката е светложълта, с форма на капсула, с дължина 21 mm, филмирана и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „418“ от другата.

Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Таблетката е виолетова, с форма на капсула, с дължина 22 mm, филмирана и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „611“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vokanamet е показан при възрастни със захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и физически упражнения:

- при пациенти, при които не се постига достатъчен контрол при максимално поносимите за тях дози метформин самостоятелно
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет при пациенти, при които не се постига достатъчен контрол с метформин и тези лекарствени продукти
- при пациенти, които вече са лекувани с комбинацията канаглифлозин и метформин под формата на отделни таблетки.

За резултатите от проучванията по отношение на комбинацията от терапии, ефектите върху гликемичния контрол и сърдечносъдовите събития, както и за проучваните популации вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни с нормална бъбречна функция (изчислена скорост на гломерулна филтрация [GFR] ≥ 90 ml/min/1.73 m²)

Дозата на антихипергликемичната терапия с Vokanamet трябва да бъде индивидуализирана въз основа на текущата схема на пациента, ефективността и поносимостта, като се използва препоръчителната дневна доза от 100 mg или 300 mg канаглифлозин и без да се превишава максималната препоръчителна дневна доза метформин перорално.

При пациенти, незадоволително контролирани с максималната поносима доза метформин

При пациенти, при които не се постига задоволителен контрол с метформин, препоръчителната начална доза на Vokanamet трябва да осигури доза канаглифлозин 50 mg два пъти дневно плюс дозата метформин, приемана до момента или най-близката подходяща терапевтична доза. При пациенти, които понасят добре доза Vokanamet, съдържаща 50 mg канаглифлозин, и които се нуждаят от по-строг гликемичен контрол, дозата може да бъде увеличена на Vokanamet, съдържащ 150 mg канаглифлозин два пъти дневно (вж. по-долу и точка 4.4).

При пациенти, които преминават от комбинация на канаглифлозин и метформин като отделни таблетки

При пациенти, които преминават от комбинация на канаглифлозин и метформин като отделни таблетки, Vokanamet трябва да се започне при същата обща дневна доза на канаглифлозин и метформин, приемана до момента или най-близката подходяща терапевтична доза метформин.

Преди пациентът да премине на Vokanamet трябва да се обмисли титриране на дозата канаглифлозин (добавена към оптималната доза метформин).

При пациенти, понасящи добре Vokanamet, съдържащ 50 mg канаглифлозин, които се нуждаят от по-строг гликемичен контрол, дозата може да бъде увеличена на Vokanamet, съдържащ 150 mg канаглифлозин.

Трябва да се внимава, когато се увеличава дозата на Vokanamet от 50 mg на 150 mg канаглифлозин при пациенти ≥ 75 -годишна възраст, пациенти с установено сърдечносъдово заболяване, или други пациенти, при които първоначалната, предизвикана от канаглифлозин диуреза представлява риск (вж. точка 4.4). При пациенти с данни за хиповолемия се препоръчва коригиране на състоянието преди започване на лечение с канаглифлозин (вж. точка 4.4).

Когато Vokanamet се използва като допълнителна терапия към инсулин или инсулинов секретагог (напр. сулфанилурейно производно), може да се обмисли прилагане на по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог за редуциране на риска от хипогликемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Тъй като метформин се елиминира частично чрез бъбреците и пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, Vokanamet трябва да се използва с повишено внимание с напредване на възрастта. Необходимо е редовно проследяване на бъбречната функция, за да се подпомогне превенцията на лактатна ацидоза, свързана с прием на метформин, особено при пациенти в старческа възраст. Рискът от появата на хиповолемия, свързана с приема на канаглифлозин следва да се вземе под внимание (вж. точки 4.3 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Vokanamet е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ($eGFR < 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.3).

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на $eGFR$ стойностите, а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва по-често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

За предпочитане е максималната дневна доза метформин да бъде разделена на 2-3 дневни дози. Фактори, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4), трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин при пациенти с $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Ако не е достъпна дозова форма на Vokanamet с адекватно количество на активното вещество, вместо комбинация с фиксирани дози трябва да се използват отделните монокомпоненти (вж. таблица 1).

Таблица 1: Препоръки за корекция на дозата

$eGFR$ ml/min/1,73 m^2	Метформин	Канаглифлозин
60-89	Максималната дневна доза е 3 000 mg Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция.	Максималната обща дневна доза е 300 mg.

45-59	Максималната дневна доза е 2 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Не трябва да се започва лечение с канаглифлозин. Пациентите, които понасят добре канаглифлозин, може да продължат лечението с максимална обща дневна доза 100 mg.
30-44	Максималната дневна доза е 1 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Канаглифлозин не трябва да се прилага.
< 30	Метформин е противопоказан.	Канаглифлозин не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Vokanamet е противопоказан при пациенти с чернодробно увреждане, причина за което е активното вещество метформин (вж. точки 4.3 и 5.2). Липсва клиничен опит с Vokanamet при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vokanamet при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение

Vokanamet трябва да се приема два пъти дневно с храна за намаляване на стомашно-чревните нежелани ефекти, свързани с метформин. Таблетките трябва да се гълтат цели.

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да бъде приета веднага щом пациентът си спомни; освен ако не е време за следващата доза, в този случай пациентите трябва да пропуснат пропуснатата доза и да приемат лекарствения продукт при следващото редовно определено време.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза);
- Диабетна прекома;
- Тежка бъбречна недостатъчност ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.2 и 4.4);
- Остри състояния, които могат да променят бъбречната функция, като дехидратация, тежка инфекция, шок (вж. точка 4.4);
- Остро или хронично заболяване, което може да причини тъканна хипоксия, като сърдечна или дихателна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда, шок;
- Чернодробно увреждане, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точки 4.2 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис.

Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приема на метформин и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и нестероидни противовъзпалителни средства [НСПВС]) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с Vokanamet. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на Vokanamet и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено кръвно рН ($< 7,35$), повишени нива на плазмения лактат ($> 5 \text{ mmol/l}$) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

Рискът от развитие на лактатна ацидоза трябва да се има предвид в случай на неспецифични признаци, като мускулни спазми с храносмилателни разстройства, като коремна болка и тежка астения.

Бъбречна функция

Намалената бъбречна функция при пациенти в старческа възраст се среща често и е без симптоми. Трябва да се обърне специално внимание в случаи, при които бъбречната функция може да се увреди, например при започване на антихипертензивно или диуретично лечение и когато се започва лечение с НСПВС.

Ефикасността на канаглифлозин по отношение на гликемичния контрол е зависима от бъбречната функция и е намалена при пациенти с умерено бъбречно увреждане, и вероятно липсва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ се съобщава за по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (напр. постурално замаяване, ортостатична хипотония, хипотония), особено при доза 300 mg. Освен това при такива пациенти са регистрирани повече случаи на завишени нива на калий и още по-високи на серумен креатинин и урея в кръвта (BUN) (вж. точка 4.8).

Затова дозата на канаглифлозин трябва да се ограничи до 100 mg веднъж дневно при пациенти с $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ и канаглифлозин не трябва да се използва за гликемичен контрол при пациенти с eGFR , която е постоянно $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или $\text{CrCl} < 45 \text{ ml/min}$ (вж. точка 4.2).

Приложение на йодирани контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.5).

Операция

Тъй както Vokanamet съдържа метформин, Vokanamet трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

Употреба при пациенти с риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия

Поради механизма си на действие канаглифлозин предизвиква осмотична диуреза чрез увеличаване на екскрецията на глюкоза с урината (UGE), което може да намали вътресъдовия обем и да понижи кръвното налягане (вж. точка 5.1). В контролирани клинични проучвания с канаглифлозин е наблюдавано увеличаване на нежеланите реакции, свързани с хиповолемия (напр. замаяване при изправяне, ортостатична хипотония или хипотония) по-често при дозата от 300 mg, най-често в първите три месеца (вж. точка 4.8).

Трябва да се подхожда с внимание при пациенти, при които спадането на кръвното налягане, предизвикано от канаглифлозин, може да представлява риск, като пациенти с установено сърдечносъдово заболяване, пациенти с $eGFR < 60 \text{ ml/min /1,73 m}^2$, пациенти на антихипертензивна терапия с анамнеза за хипотония, пациенти на диуретици, или пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точки 4.2 и 4.8).

Поради хиповолемия, обикновено са наблюдавани малки средни понижения на $eGFR$ в рамките на първите 6 седмици от започване на лечението с канаглифлозин. При пациенти, чувствителни към по-значителни намаления на вътресъдовия обем, както е описано по-горе, понякога се наблюдава по-голяма редукция на $eGFR$ ($> 30\%$), която впоследствие се подобрява и в редки случаи се налага прекъсване на лечението с канаглифлозин (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за симптоми на хиповолемия. Канаглифлозин не се препоръчва за употреба при пациенти, които получават бримкови диуретици (вж. точка 4.5) или които са с хиповолемия, например поради остро заболяване (като например стомашно-чревно заболяване).

При пациенти, получаващи Vokanamet, в случай на интеркурентни състояния, които могат да доведат до хиповолемия (като стомашно-чревно заболяване), се препоръчва внимателно наблюдение на статуса (например физикален преглед, измервания на кръвното налягане, лабораторни тестове, включително функционални изследвания на бъбреците) и серумните електролити. Временно прекъсване на лечението с Vokanamet може да се обмисли при пациенти, които развиват хиповолемия по време на лечението с Vokanamet, до коригиране на състоянието. При прекъсване на лечението трябва да се обмисли по-често проследяване на глюкозата в кръвта.

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на диабетна кетоацидоза (ДКА), включително животозастрашаващи и фатални случаи, са докладвани при пациенти, лекувани с инхибитори на SGLT2, включително канаглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изјава, само с умерено повишени нива на глюкозата в кръвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно, дали е вероятно ДКА да се развие при по-високи дози канаглифлозин. Изглежда, че рискът от ДКА е по-висок при пациентите, при които бъбречната функция е намалена в умерена до тежка степен, които се нуждаят от инсулин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. При появата на тези симптоми пациентите трябва да се изследват за кетоацидоза незабавно, независимо от нивото на глюкозата в кръвта.

При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с Vokanamet трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. При тези пациенти се препоръчва наблюдение на нивата на кетони. Желателно е да се измерват нивата на кетоните в кръвта, а не в урината. Лечението с Vokanamet може да се възобнови, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение с Vokanamet трябва да се вземат предвид тези факти от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предиспозиция за кетоацидоза.

Пациентите, при които има по-висок риск от ДКА, включително пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (например пациенти с диабет тип 2, с ниски нива на С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (Latent autoimmune diabetes in adults, LADA), или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояния, водещи до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулина и пациенти с повишена нужда от инсулин поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти SGLT2 инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание.

Не се препоръчва започване отново на лечение с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за ДКА по време на лечение с инхибитор на SGLT2, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на канаглифлозин при пациенти с диабет тип 1 не са установени и Vokanamet не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични проучвания показват, че ДКА възниква най-често, когато пациенти с диабет тип 1 се лекуват с инхибитори на SGLT2

Ампутации на долни крайници

В дългосрочни клинични проучвания с канаглифлозин при пациенти с диабет тип 2 с установено сърдечносъдово заболяване (ССЗ) или с най-малко 2 рискови фактора за ССЗ канаглифлозин се свързва с повишен риск от ампутация на долен крайник *спрямо* плацебо (съответно 0,63 спрямо 0,34 събития на 100 пациентогодини), като това повишение се наблюдава предимно на пръст и стъпалото до петата (вж. точка 4.8). В дългосрочно клинично проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване не е наблюдавана разлика по отношение на риска от ампутация на долен крайник при пациентите, лекувани с канаглифлозин 100 mg, спрямо плацебо. В това проучване са приложени предпазните мерки, както е описано по-долу. Тъй като основният механизъм не е установен, рисковите фактори за ампутация, освен общите рискови фактори, не са известни.

Преди да се започне Vokanamet, трябва да се вземат предвид факторите в анамнезата на пациента, които биха могли да повишат риска от ампутация. Като предпазни мерки трябва да се обмисли внимателно наблюдение на пациенти с по-висок риск от ампутация и консултиране на пациентите за значението на рутинните профилактични грижи за стъпалата и поддържането на адекватна хидратация. Също така може да се обмисли спиране на лечението с Vokanamet при пациенти, развили събития, предхождащи ампутацията, като язва на кожата на долните крайници, инфекция, остеомиелит или гангрена.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier)

Съобщава се за постмаркетингови случаи на некротизиращ фасциит на перинеума (известен също като гангрена на Фурние) при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи SGLT2 инхибитори. Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастрашаващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и лечение с антибиотици.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако изпитват комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване в областта на гениталиите или перинеума, с повишена температура или неразположение. Да се има предвид, че некротизиращият фасциит може да се предхожда от урогенитална инфекция или абсцес на перинеума. Ако съществува съмнение за гангрена на Fournier, Vokanamet трябва да се прекрати и да се започне незабавно лечение (включително антибиотици и хирургично дебридиране).

Повишен хематокрит

При лечение с канаглифлозин се наблюдава повишение в стойностите на хематокрита (вж. точка 4.8); затова е необходимо внимателно проследяване на пациенти с вече повишен хематокрит.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Пациентите в старческа възраст са изложени на по-голям риск от хиповолемия и е по-вероятно да бъдат лекувани с диуретици, както и да имат нарушена бъбречна функция. При пациенти ≥ 75 -годишна възраст се съобщава за по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (например замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония). Освен това при такива пациенти са съобщени по-големи понижения на eGFR (вж. точки 4.2 и 4.8).

Генитални гъбични инфекции

В съответствие с механизма на инхибиране на Na^+ -глюкозен котранспортер тип 2 (SGLT2) с повишена UGE, в клинични проучвания с канаглифлозин са съобщени случаи на вулвовагинална кандидоза при жените и баланит или баланопостит при мъжете (вж. точка 4.8). При мъжете и жените с анамнеза на генитални гъбични инфекции съществува по-голяма вероятност да развият инфекция. Баланит или баланопостит се появяват предимно при необрязаните мъже, които в някои случаи водят до фимоза и/или обрязване. По-голямата част от гениталните гъбични инфекции са лекувани с локални противогъбични лекарства, предписани или от медицински специалист, или като самолечение, като същевременно се продължава лечението с Vokanamet.

Сърдечна недостатъчност

Опитът при клас III според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) е ограничен и липсва опит в клинични проучвания с канаглифлозин при клас IV по NYHA.

Лабораторни изследвания на урината

Поради механизма на действие на канаглифлозин, пациентите, приемащи Vokanamet, ще дадат положителен тест за глюкоза в урината.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия с Vokanamet, но такива са провеждани с отделните активни вещества (канаглифлозин и метформин). Едновременното приложение на канаглифлозин (300 mg веднъж дневно) и метформин

(2 000 mg веднъж дневно) не е имало клинично значим ефект върху фармакокинетиката нито на канаглифлозин, нито на метформин.

Канаглифлозин

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Ефектът на канаглифлозин може да се насложи към ефекта на диуретиците и може да увеличи риска от обезводняване и хипотония (вж. точка 4.4).

Канаглифлозин не се препоръчва за употреба при пациенти, приемащи бримкови диуретици.

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулинът и инсулиновите секретагози, като сулфонилурейни производни, могат да предизвикат хипогликемия. Следователно може да се наложи употребата на по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия, когато се използва в комбинация с Vokanamet (вж. точки 4.2 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху канаглифлозин

Метаболизмът на канаглифлозин се осъществява основно чрез конюгиране с глюкуронова киселина, медирано от UDP-глюкуронил трансферазите 1A9 (UGT1A9) и 2B4 (UGT2B4). Канаглифлозин се транспортира от Р-гликопротеина (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Ензимни индуктори (като жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], рифампицин, барбитурати, фенитоин, карбамазепин, ритонавир, ефавиренц) могат да доведат до намаляване на експозицията на канаглифлозин. След едновременно приложение на канаглифлозин с рифампицин (индуктор на различни активни транспортери и лекарствометаболизиращи ензими) са наблюдавани 51% и 28% понижение на системната експозиция (площта под кривата плазмена концентрация/време, AUC) и максималната концентрация (C_{max}) на канаглифлозин. Тези понижения в експозицията на канаглифлозин могат да намалят ефикасността.

Ако трябва да се прилага комбиниран индуктор на тези UGT ензими и транспортни протеини съвместно с канаглифлозин, следва да се проследява гликемичният контрол, за да се направи оценка на терапевтичния отговор към канаглифлозин. Ако трябва да се прилага индуктор на тези UGT ензими съвместно с канаглифлозин, може да се обмисли увеличаване на дозата до 150 mg два пъти дневно, ако пациентите понастоящем понасят канаглифлозин 50 mg два пъти дневно и се налага допълнителен гликемичен контрол (вж. точки 4.2 и 4.4).

Холестирамин може потенциално да намали експозицията на канаглифлозин. Приемът на канаглифлозин трябва да стане поне един час преди или 4-6 часа след прилагането на секвестрант на жлъчните киселини, за да се сведе до минимум възможното повлияване на абсорбцията.

Проучванията за лекарствени взаимодействия дават основание да се предположи, че фармакокинетиката на канаглифлозин не се повлиява от метформин, хидрохлоротиазид, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрол), циклоспорин и/или пробенецид.

Ефекти на канаглифлозин върху други лекарствени продукти

Дигоксин

Комбинацията от 300 mg канаглифлозин веднъж дневно в продължение на 7 дни с единична доза 0,5 mg дигоксин, последвани от 0,25 mg дневно в продължение на 6 дни води до 20% увеличение на AUC и 36% увеличение на C_{max} на дигоксин, дължащо се вероятно на инхибиране на Р-гликопротеина. Наблюдавано е, че канаглифлозин инхибира Р-гликопротеина *in vitro*. Пациентите, приемащи дигоксин или други сърдечни гликозиди (например дигитоксин), трябва да бъдат наблюдавани адекватно.

Дабигатран

Ефектът върху дабигатран етексилат (субстрат на Р-gp) при едновременно прилагане с канаглифлозин (слаб Р-gp инхибитор) не е проучван. Тъй като концентрациите на дабигатран може да се увеличат в присъствие на канаглифлозин, е необходимо проследяване (за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се комбинира с канаглифлозин.

Симвастатин

Комбинацията от 300 mg канаглифлозин веднъж дневно в продължение на 6 дни с единична доза симвастатин (CYP3A4 субстрат) 40 mg води до 12% увеличение на AUC и 9% увеличение на C_{max} на симвастатин и 18% увеличение на AUC и 26% увеличение на C_{max} на симвастатиновата киселина. Увеличението на експозицията на симвастатин и симвастатинова киселина не се счита за клинично значимо.

Не може да бъде изключено инхибиране на BCRP от канаглифлозин на интестинално ниво и следователно може да се увеличи експозицията на лекарствени продукти, транспортирани от BCRP, например някои статини като розувастатин и някои противоракови лекарствени продукти.

При проучвания за лекарствени взаимодействия, канаглифлозин в стационарно състояние няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрол), глибенкламид, парацетамол, хидрохлоротиазид или варфарин.

Повлияване на резултатите от лабораторни изследвания

1,5-AG тест

Повишаването на екскрецията на глюкоза в урината при прием на канаглифлозин могат да дадат фалшиви ниски нива на 1,5-анхидроглуцитол (1,5-AG) и да направят измерванията на 1,5-AG ненадеждни при оценката на гликемичния контрол. Ето защо, 1,5-AG тестове не трябва да се използват за оценка на гликемичния контрол при пациенти на Vokanamet. За повече подробности е препоръчително да се осъществи контакт със съответния производител на 1,5-AG теста.

Метформин

Не се препоръчва съпътстваща употреба

Алкохол

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недोхранване или чернодробно увреждане, което се дължи на активното вещество метформин във Vokanamet (вж. точка 4.4). Консумацията на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол трябва да се избягва.

Йодирани контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества при радиологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, водеща до натрупване на метформин и риск от лактатна ацидоза. Ето защо, приемът на Vokanamet трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, вж. точки 4.2 и 4.4.

Катионни лекарствени продукти

Катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция (напр. циметидин) могат да взаимодействат с метформин чрез конкуриране за обща ренална тубулна транспортна система. Проучване, проведено при седем здрави доброволци показва, че циметидин, приложен с доза 400 mg два пъти дневно, повишава с 50% AUC и с 81% C_{max} на метформин. Следователно, когато се прилагат едновременно катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция, трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол, адаптиране на дозата в рамките на препоръчителната дозировка и промени в лечението на диабета (вж. точки 4.4 и 5.1).

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Глюкокортикоидите (прилагани системно и локално), бета-2-агонистите и диуретиците имат присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и да се извършва по-често проследяване на кръвната захар, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на лекарствените продукти, понижаващи глюкозата трябва да се коригира по време на лечението с друг лекарствен продукт и при преустановяването му.

Диуретиците (особено бримковите диуретици) могат да повишат риска от лактатна ацидоза, свързан с метформин, поради техния потенциал за намаляване на бъбречната функция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на канаглифлозин самостоятелно или на Vokanamet при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ограничен обем данни за употребата на метформин при бременни жени не показва повишен риск от вродени малформации. Проучванията при животни с метформин не показват вредни ефекти във връзка с бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Vokanamet не трябва да се прилага по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с Vokanamet трябва да се преустанови.

Кърмене

Не са провеждани проучвания при животни в период на лактация с комбинираните активни вещества на Vokanamet. Не е известно дали канаглифлозин и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на канаглифлозин/метаболитите в млякото, както и фармакологично медираните ефекти в кърменото поколение и при млади плъхове с експозиция на канаглифлозин (вж. точка 5.3). Метформин се екскретира в кърмата в малки количества. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Vokanamet не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на Vokanamet върху фертилитета при хора не е проучван. Не е наблюдавано влияние върху фертилитета при проучвания при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vokanamet не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска от хипогликемия, когато Vokanamet се използва като допълнителна терапия към инсулин или инсулинов секретагог, и за повишен риск от нежелани реакции, свързани с хиповолемия, като замаяване при изправяне (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Канаглифлозин

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на канаглифлозин е оценена при 22 645 пациенти с диабет тип 2, включително оценка на канаглифлозин в комбинация с метформин при 16 334 пациенти. В допълнение, 18-седмично, двойнослепо, плацебо-контролирано, фаза 2 проучване с приложение два пъти дневно (50 mg или 150 mg канаглифлозин като допълнителна терапия към 500 mg метформин) е проведено при 279 пациенти, от които 186 пациенти са били лекувани с канаглифлозин като допълнителна терапия към метформин.

Основната оценка на безопасността и поносимостта е проведена в сборен анализ (n=2 313) на четири 26-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания (монотерапия и допълнителна терапия към метформин, метформин и сулфанилурейно производно и метформин и пиоглитазон). Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно, вулвовагинална кандидоза, инфекция на пикочните пътища и полиурия или полакиурия (т.е. често уриниране). Нежеланите реакции, водещи до прекратяване на лечението при $\geq 0,5\%$ от всички лекувани с канаглифлозин пациенти в тези проучвания, са вулвовагинална кандидоза (0,7% от жените) и баланит или баланопостит (0,5% от мъжете). Допълнителни анализи на безопасността (включително дългосрочни данни) от данни в цялата програма с канаглифлозин (плацебо- и активно-контролирани проучвания) са проведени за оценяване на съобщените нежелани събития, с цел идентифициране на нежелани реакции (вж. таблица 2) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в таблица 2 се основават на сборен анализ на плацебо- и активно контролираните проучвания, описани по-горе. Нежеланите реакции, съобщени при постмаркетинговата употреба на канаглифлозин в световен мащаб, също са включени в тази таблица. Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани по честота и системно-органен клас. Категориите за честота се определят съгласно следната конвенция: много чести

($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции (MedDRA) от плацебо-^д и активно-контролирани проучвания^д и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	
много чести	Вулвовагинална кандидоза ^{б, й}
чести	Баланит или баланопостит ^{б, к} , инфекция на пикочните пътища ^в (пиелонефрит и уросепсис се съобщават при постмаркетинговата употреба)
с неизвестна честота	Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Fournier) ^г
Нарушения на имунната система	
редки	Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	
много чести	Хипогликемия в комбинация с инсулин или сулфанилурейно производно ^в
нечести	Дехидратация ^а
редки	Диабетна кетоацидоза ^б
Нарушения на нервната система	
нечести	Ортостатично замайване ^а , синкоп ^а
Съдови нарушения	
нечести	Хипотония ^а , ортостатична хипотония ^а
Стомашно-чревни нарушения	
чести	Констипация, жажда ^е , гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
нечести	Фоточувствителност, обрив ^ж , уртикария
редки	Ангиедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
нечести	Костна фрактура ^з
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
чести	Полиурия или полакиурия ^и
нечести	Бъбречна недостатъчност (най-често в условията на хиповолемия)
Изследвания	
чести	Дислипидемия ^л , повишен хематокрит ^{б, м}
нечести	Повишен креатинин в кръвта ^{б, н} , повишена урея в кръвта ^{б, о} , повишен калий в кръвта ^{б, п} , повишен фосфат в кръвта ^п
Хирургически и медицински интервенции	
нечести	Ампутация на долен крайник (предимно на пръст и стъпалото до петата), особено при пациенти с висок риск от сърдечно заболяване ^б

-
- ^a Свързано с хиповолемия, вижте точка 4.4 и описанието на нежеланата реакция (НР) по-долу.
- ^б Вижте точка 4.4 и описанието на НР по-долу.
- ^в Вижте описанието на НР по-долу.
- ^г Вижте точка 4.4
- ^д Профилите за безопасност съгласно данните от отделните основни проучвания (включително проучвания при пациенти с умерено бъбречно увреждане, по-възрастни пациенти ≥ 55 години до ≤ 80 години), пациенти с повишен сърдечносъдов риск и риск за бъбреците) като цяло съвпадат с нежеланите лекарствени реакции, посочени в тази таблица.
- ^е Жажда включва термините жажда, сухота в устата и полидипсия.
- ^ж Обрив включва термините еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив и везикулозен обрив.
- ^з Свързано с костна фрактура: вижте описанието на НР по-долу.
- ^и Полиурия или полакиурия включва термините полиурия, полакиурия, позиви за уриниране, ноктурия и увеличаване отделянето на урина.
- ^й Вулвовагинална кандидоза включва термините вулвовагинална кандидоза, вулвовагинална гъбична инфекция, вулвовагинит, вагинална инфекция, вулвит и генитална гъбична инфекция.
- ^к Баланит или баланопостит включва термините баланит, баланопостит, кандидозен баланит и генитална гъбична инфекция.
- ^л Средните процентни увеличения от изходното ниво при 100 mg и 300 mg канаглифлозин *спрямо* плацебо, съответно, са за общ холестерол 3,4% и 5,2% *спрямо* 0,9%; за HDL-холестерол 9,4% и 10,3% *спрямо* 4,0%; за LDL-холестерол 5,7% и 9,3% *спрямо* 1,3%; за не-HDL-холестерол 2,2% и 4,4% *спрямо* 0,7%; за триглицериди 2,4% и 0,0% *спрямо* 7,6%.
- ^м Средните промени от изходното ниво на хематокрита са 2,4% и 2,5% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 0,0% при плацебо групата.
- ^н Средните процентни промени от изходното ниво на креатинина са 2,8% и 4,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 1,5% при плацебо групата.
- ^о Средните процентни промени от изходното ниво на кръвната урея са 17,1% и 18,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 2,7% при плацебо групата.
- ^п Средните процентни промени от изходното ниво на калия в кръвта са 0,5% и 1,0% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, съответно, в сравнение с 0,6% при плацебо групата.
- ^р Средните процентни промени от изходното ниво на серумния фосфат са 3,6% и 5,1% при 100 mg и 300 mg канаглифлозин, в сравнение с 1,5% при плацебо групата.

Описание на избрани нежелани реакции

Ампутация на долни крайници

При пациенти с диабет тип 2 с установено сърдечносъдово заболяване или с най-малко два рисков фактора за сърдечносъдово заболяване, канаглифлозин е свързан с повишен риск от ампутация на долен крайник, наблюдаван в интегрираната програма CANVAS, обхващаща CANVAS и CANVAS-R, две големи, дългосрочни, рандомизирани, плацебо-контролирани клинични изпитвания, оценяващи 10 134 пациенти. Дисбалансът настъпва още през първите 26 седмици от терапията. Пациентите в CANVAS и CANVAS-R са проследявани съответно в продължение на средно 5,7 и 2,1 години. Независимо от лечението с канаглифлозин или плацебо, рискът от ампутация е по-висок при пациентите с анамнеза за предишна ампутация, периферна съдова болест и невропатия на изходно ниво. Рискът от ампутация на долен крайник не зависи от дозата. Резултатите от ампутацията в интегрираната програма CANVAS са показани в таблица 3.

Не се наблюдава разлика по отношение на риска от ампутация на долен крайник, свързан с употребата на канаглифлозин 100 mg, в сравнение с плацебо (съответно 1,2 спрямо 1,1 събития на 100 пациентогодини [HR: 1,11; 95% CI 0,79, 1,56]) в проучване на дългосрочните резултати по отношение на бъбреците при 4 397 пациенти с диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване (вж. точка 4.4). В други проучвания при диабет тип 2 с канаглифлозин, в които участват 8 114 пациенти от обща популация с диабет, не е наблюдавана разлика в риска от ампутация на долен крайник по отношение на контролите.

Таблица 3: Интегриран анализ на ампутиациите в CANVAS и CANVAS-R

	плацебо N = 4 344	канаглифлозин N = 5 790
Общ брой участници със събития, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Честота (на 100 пациентогодини)	0,34	0,63
HR (95% CI) спр. плацебо		1,97 (1,41; 2,75)
Малка ампутация, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Голяма ампутация, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Бележка: Честотата се основава на броя на пациентите с най-малко една ампутация, а не на общия брой събития, свързани с ампутация. Проследяването на пациента се изчислява от Ден 1 до датата на първото събитие, свързано с ампутация. Някои пациенти имат повече от една ампутация. Процентът на малки и големи ампутации се основава на ампутацията на най-високо ниво за всеки пациент.

* Пръст и стъпало до петата

† Глезен, под коляното и над коляното

При участниците в програмата CANVAS с една ампутация най-честите места са пръст и стъпалото до петата (71%) в двете групи на лечение (вж. таблица 3). Множество ампутации (някои включващи двата долни крайника) се наблюдават нечесто и в подобни проценти в двете групи на лечение.

Инфекции на долните крайници, язви на диабетно стъпало, периферно артериална болест и гангрена са най-честите, свързани с лекарството събития, изискващи ампутация, в двете групи на лечение (вж. точка 4.4).

Нежелани реакции, свързани с хиповолемия

В сборния анализ на четири 26-седмични, плацебо-контролирани проучвания, честотата на всички нежелани реакции, свързани с хиповолемия (например замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония, дехидратация и синкоп) е 1,2% за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, 1,3% за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и 1,1% за плацебо. Честотата при лечение с канаглифлозин в двете активно-контролирани проучвания е сходна с тази при сравнителния продукт.

В едно от специалните дългосрочни проучвания по отношение на сърдечносъдовата система (CANVAS), където пациентите като цяло са по-възрастни и с по-висок процент на усложнения на диабета, честотата на нежелани реакции, свързани с хиповолемия е 2,3 при канаглифлозин 100 mg, 2,9 при канаглифлозин 300 mg и 1,9 при плацебо събития на 100 пациентогодини.

За оценка на рисковите фактори за тези нежелани реакции е проведен по-обширен сборен анализ (N=12 441) на пациенти от 13 контролирани проучвания фаза 3 и фаза 4 с двете дози канаглифлозин. В този сборен анализ пациентите на бримкови диуретици, пациентите с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² и пациентите ≥ 75-годишна възраст обикновено са с по-висока честота на тези нежелани реакции. При пациенти на бримкови диуретици честотата е 5,0 при канаглифлозин 100 mg и 5,7 при канаглифлозин 300 mg в сравнение с 4,1 събития на 100 пациентогодини експозиция в контролната група. При пациенти с изходна eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² честотата е 5,2 при канаглифлозин 100 mg и 5,4 при канаглифлозин 300 mg в сравнение с 3,1 събития на 100 пациентогодини експозиция в контролната група. При пациенти ≥ 75-годишна възраст честотата е 5,3 при канаглифлозин 100 mg и 6,1 при канаглифлозин 300 mg в сравнение с 2,4 събития на 100 пациентогодини експозиция в контролната група (вж. точки 4.2 и 4.4).

В специалното проучване по отношение на сърдечносъдовата система и по-обширния сборен анализ, както и в специално проучване за резултати по отношение на бъбреците, не се наблюдава увеличаване на случаите с преустановяване на терапията с канаглифлозин поради нежелани реакции, свързани с хиповолемия, и сериозни нежелани реакции, свързани с хиповолемия.

Хипогликемия при допълнителна терапия към инсулин и инсулинови секретагози

Честотата на хипогликемия е ниска (около 4%) в групите на лечение, включително плацебо, когато се използва като монотерапия или като допълнение към метформин. Когато канаглифлозин се добавя към лечение с инсулин, хипогликемия се наблюдава при 49,3%, 48,2% и 36,8% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо, а тежка хипогликемия се наблюдава при 1,8%, 2,7%, и 2,5% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо. Когато канаглифлозин е добавен към лечение със сулфанилурейно производно, хипогликемия се наблюдава при 4,1%, 12,5% и 5,8% от пациентите, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и плацебо (вж. точки 4.2 и 4.5).

Генитални гъбични инфекции

Вулвовагинална кандидоза (включително вулвовагинит и вулвовагинална гъбична инфекция) се съобщава при 10,4% и 11,4% от жените, лекувани съответно с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно, в сравнение с 3,2% при пациентки на плацебо. Повечето случаи на вулвовагинална кандидоза настъпват през първите четири месеца на лечение с канаглифлозин. Сред пациентките, приемащи канаглифлозин, 2,3% са имали повече от една инфекция. Общо 0,7% от всички пациентки са преустановили приема на канаглифлозин поради вулвовагинална кандидоза (вж. точка 4.4). В програмата CANVAS средната продължителност на инфекцията е по-дълга в групата на канаглифлозин *спрямо* плацебо (вж. точка 4.4).

Кандидозен баланит или баланопостит възникват при мъже с честота от 2,98 и 0,79 събития на 100 пациентогодини съответно с канаглифлозин и плацебо. Сред мъжете, приемащи канаглифлозин, 2,4% са имали повече от една инфекция. Преустановяване на канаглифлозин от пациентите поради кандидозен баланит или баланопостит настъпва с честота 0,37 събития на 100 пациентогодини. Фимоза се съобщава с честота 0,39 и 0,07 събития на 100 пациентогодини съответно с канаглифлозин и плацебо. Обрязване е извършвано с честота 0,31 и 0,09 събития на 100 пациентогодини съответно с канаглифлозин и плацебо (вж. точка 4.4).

Инфекции на пикочните пътища

Инфекции на пикочните пътища се съобщават по-често при канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно (5,9% *спрямо* 4,3%) в сравнение с 4,0% при плацебо. Повечето инфекции са леки до умерени, без увеличение на появата на сериозни нежелани реакции. Пациентите се повлияват от стандартните лечения, като същевременно продължават лечението с канаглифлозин.

Костна фрактура

При проучване по отношение на сърдечносъдовата система (CANVAS) при 4 327 лекувани участници с установено сърдечносъдово заболяване или с най-малко два рисков фактора за сърдечносъдово заболяване, честотата на всички отчетени костни фрактури е 1,6; 1,8 и 1,1 на 100 пациентогодини проследяване съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо, с дисбаланс на фрактурите, първоначално появил се в рамките на първите 26 седмици от лечението.

В две други дългосрочни проучвания и проучвания, проведени в общата популация с диабет, не е наблюдавана разлика по отношение на риска от фрактура при канаглифлозин в сравнение с контролната група. Във второ сърдечносъдово проучване (CANVAS-R) при 5 807 лекувани участници с установено сърдечносъдово заболяване или с най-малко два рисков фактора за сърдечносъдово заболяване честотата на всички отчетени костни фрактури е 1,1 и 1,3 събития на 100 пациентогодини проследяване съответно за канаглифлозин и плацебо.

В дългосрочно проучване за резултати по отношение на бъбреците при 4 397 лекувани участници с диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване честота на всички потвърдени костни фрактури са 1,2 събития на 100 пациентогодини проследяване за канаглифлозин 100 mg и плацебо. При други проучвания по отношение на диабет тип 2 с канаглифлозин, в които е включена обща популация от 7 729 пациенти с диабет и където костните фрактури са потвърдени, честотата на всички отчетени костни фрактури е 1,2 и 1,1 на 100 пациентогодини проследяване съответно за канаглифлозин и контролната група. След 104 седмици на лечение канаглифлозин не повлиява неблагоприятно костната минерална плътност.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

В сборен анализ на данните от 13 плацебо-контролирани и контролирани с активно вещество проучвания профилът на безопасност на канаглифлозин при пациенти в старческа възраст като цяло съвпада с този при по-младите пациенти. Пациенти ≥ 75 -годишна възраст имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (като замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония) с честота 5,3, 6,1 и 2,4 събития на 100 пациентогодини експозиция съответно за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно, канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и в контролната група. Съобщено е понижение на eGFR ($-3,4$ и $-4,7$ ml/min/1,73 m²) при канаглифлозин 100 mg и 300 mg, в сравнение с контролната група ($-4,2$ ml/min/1,73 m²). Средната изходна eGFR е 62,5, 64,7 и 63,5 ml/min/1,73 m² съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и в контролната група (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Пациенти с изходна eGFR < 60 ml/min/1,73 m² имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с хиповолемия (например замаяване при изправяне, ортостатична хипотония, хипотония) с честота 5,3, 5,1 и 3,1 събития на 100 пациентогодини експозиция съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Общата честота на повишаване на серумния калий е по-висока при пациенти с умерено бъбречно увреждане с честота 4,9, 6,1 и 5,4 събития на 100 пациентогодини експозиция съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо. Като цяло, повишенията са преходни и не изискват специално лечение.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане повишение на серумния креатинин с 9,2 μ mol/l и на BUN с около 1,0 mmol/l се наблюдава и при двете дози канаглифлозин.

Честотата на по-голямо понижение на eGFR ($> 30\%$) във всеки момент по време на лечението е 7,3, 8,1 и 6,5 събития на 100 пациентогодини експозиция съответно за канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и плацебо. При последната стойност след изходното ниво честотата на това понижение е 3,3 за пациентите, лекувани с канаглифлозин 100 mg, 2,7 за лекуваните с канаглифлозин 300 mg и 3,7 събития на 100 пациентогодини експозиция за плацебо (вж. точка 4.4).

Пациентите, лекувани с канаглифлозин, независимо от изходната eGFR, получават начално понижение на средната eGFR. След това eGFR се поддържа или постепенно се повишава при продължаване на лечението. Средната eGFR се връща към изходното ниво след преустановяване на лечението, което показва, че хемодинамичните промени може да играят роля при тези бъбречни функционални промени.

Метформин

Таблица 4 представя нежелани лекарствени реакции по СОК и категории по честота, съобщавани при пациенти, които са приемали метформин като монотерапия и не са били наблюдавани при пациенти, получаващи канаглифлозин. Категориите за честота се основават на наличната информация от Кратката характеристика на продукта за метформин.

Таблица 4: Честота на нежеланите реакции при употреба на метформин в клинични проучвания и данни от постмаркетингов опит

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Лактатна ацидоза, дефицит на витамин В ₁₂ ^a
Нарушения на нервната система	
Чести	Нарушение на вкуса
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Стомашно-чревни симптоми ^b
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки	Еритема, пруритус, уртикария
Хепатобилиарни нарушения	
Много редки	Отклонения в стойностите на чернодробните функционални показатели, хепатит

^a Продължителното лечение с метформин се свързва с намаляване на абсорбцията на витамин В₁₂, което много рядко може да доведе до клинично значим дефицит на витамин В₁₂ (напр. мегалобластна анемия).

^b Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит се срещат най-често при започване на терапията и отзвучават спонтанно в повечето случаи.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Канаглифлозин

Единични дози до 1 600 mg канаглифлозин при здрави доброволци и канаглифлозин 300 mg два пъти дневно в продължение на 12 седмици при пациенти с диабет тип 2 обикновено се понасят добре.

Метформин

При дози метформинов хидрохлорид до 85 g не е наблюдавана хипогликемия; въпреки това, при подобни обстоятелства е настъпила лактатна ацидоза. Предозиране с висока доза метформин или съпътстващи рискове могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно медицинско състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата.

Терапия

В случай на предозиране с Vokanamet е подходящо да се предприемат обичайните поддържащи мерки, като отстраняване на неабсорбирания материал от стомашно-чревния тракт, клинично наблюдение, симптоматична терапия, в зависимост от клиничното състояние на пациента. Най-ефективният метод за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата. Елиминирането на канаглифлозин по време на 4-часова хемодиализа е пренебрежимо. Канаглифлозин не се диализира чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, комбинация от лекарства за понижаване на кръвната захар, АТС код: A10BD16

Механизъм на действие

Vokanamet комбинира два перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукта с различни и допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: канаглифлозин, инхибитор на транспортера SGLT2 и метформинов хидрохлорид, който е от клас бигванидини.

Канаглифлозин

Транспортерът SGLT2, експресиран в проксималните бъбречни тубули, отговаря за по-голямата част от реабсорбцията на филтрираната глюкоза от тубулния лумен. При пациенти с диабет се наблюдава повишена реабсорбция на глюкоза в бъбреците, която може да доведе до постоянно повишени концентрации на глюкоза в кръвта. Канаглифлозин е перорален инхибитор на SGLT2. Като инхибира SGLT2, канаглифлозин намалява реабсорбцията на филтрираната глюкоза и понижава бъбречния праг за глюкозата (renal threshold for glucose, RT_G), като по този начин повишава UGE и така понижава високите концентрации на глюкоза в плазмата посредством независим от инсулина механизъм при пациенти с диабет тип 2. Предизвиканата чрез инхибиране на SGLT2 UGE също така причинява осмотична диуреза, като диуретичният ефект води до понижаване на систолното кръвно налягане; от UGE следва загуба на калории, а от там редукция на телесното тегло, както доказват проучвания, проведени с пациенти с диабет тип 2.

Механизмът, по който канаглифлозин увеличава отделянето на глюкоза с урината, като директно понижава плазмената глюкоза, е независим от инсулина. В клинични проучвания с канаглифлозин е наблюдавано подобрене по отношение на хомеостатичния модел за оценка на бета-клетъчната функция (homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA beta-cell) и подобрен отговор на бета-клетъчната инсулинова секреция при определяне на глюкозен профил.

В проучвания фаза 3 приемът на канаглифлозин 300 mg веднъж дневно преди хранене води до по-голяма редукция на отклонението на постпрандиалната глюкоза в кръвта в сравнение с дозата 100 mg веднъж дневно. Отчасти този ефект на дозата от 300 mg канаглифлозин може да се дължи на локалното инхибиране на интестиналния SGLT1 (важен интестинален глюкозен транспортер), свързано с преходно високи концентрации на канаглифлозин в интестиналния лумен преди абсорбцията на лекарствения продукт (канаглифлозин е слаб инхибитор на транспортера SGLT1). Проучванията не са показали малабсорбция на глюкоза при употреба на канаглифлозин.

Метформин

Метформин е бигванид с антихипергликемичен ефект, който намалява стойностите на глюкозата в плазмата, както на гладно така и след нахранване. Той не стимулира секрецията на инсулин и следователно не води до хипогликемия.

Метформин може да действа по три механизма:

- посредством намаляване продукцията на глюкоза в черния дроб, чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата
- в мускулите, чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното поемане и усвояване на глюкозата
- и забавяне на абсорбцията на глюкоза в червата.

Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген чрез въздействие върху гликоген синтетазата. Метформин повишава транспортния капацитет на мембранните глюкозни транспортери GLUT-1 и GLUT-4.

При хора, независимо от действието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е доказано при терапевтични дози при контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: метформин намалява нивата на общия холестерол, LDL-C и нивата на триглицеридите.

Фармакодинамични ефекти на канаглифлозин

След еднократно и многократно перорално приложение на дози канаглифлозин при пациенти с диабет тип 2 са наблюдавани понижение на RT_G и поява на UGE, които са дозозависими. При начална стойност на RT_G приблизително 13 mmol/l, с 300 mg дневна доза за 24-часов период е наблюдавано максимално потискане на средната стойност на RT_G до приблизително 4 mmol/l до 5 mmol/l при пациенти с диабет тип 2 в проучвания фаза 1, което предполага нисък риск от хипогликемия, предизвикана от лечението. Понижаването на RT_G при пациенти с диабет тип 2, лекувани със 100 mg или 300 mg канаглифлозин веднъж дневно, е довело до повишена UGE, варираща от 77 g на ден до 119 g на ден по време на фаза 1 проучвания; наблюдаваната UGE е довела до загуба от 308 kcal на ден до 476 kcal на ден. Понижаването на RT_G и повишаване на UGE са запазват по време на 26-седмичния период на лечение при пациенти с диабет тип 2. Наблюдавани са умерени увеличения на дневното количество урина (в повечето случаи < 400 ml до 500 ml), които отслабват след няколко дни от лечението. Канаглифлозин временно увеличава отделянето на пикочна киселина в урината (на първия ден е увеличена с 19% в сравнение с изходната стойност, след което спада до 6% на ден 2 и до 1% на ден 13). Съпътствано е от трайно понижаване на концентрацията на серумната пикочна киселина с приблизително 20%.

При проучване с единична доза при пациенти с диабет тип 2, лечението с 300 mg преди прием на смесена храна забавя интестиналната абсорбция на глюкозата и редуцира постпрандиалната глюкоза както чрез бъбречни, така и чрез небъбречни механизми.

Клинична ефикасност и безопасност

И подобряването на гликемичния контрол, и намаляването на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност са неразделна част от лечението на диабет тип 2.

Съвместното приложение на канаглифлозин и метформин е проучвано при пациенти с диабет тип 2, незадоволително контролирани с метформин самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, понижаващи кръвната захар.

Не са провеждани клинични проучвания за ефикасност с Vokanamet, но биоеквивалентността на Vokanamet и канаглифлозин и метформин, приложени едновременно като самостоятелни таблетки, е доказана при здрави доброволци.

Канаглифлозин

Гликемична ефикасност и безопасност

Общо 10 501 пациенти с диабет тип 2 са участвали в десет двойнослепи, контролирани проучвания за клинична ефикасност и безопасност, проведени с цел да се оцени ефектът на канаглифлозин върху гликемичния контрол, включително 5 151 пациенти, лекувани с канаглифлозин в комбинация с метформин. Разпределението по раса на пациентите, които получават канаглифлозин е 72% от бялата раса, 16% азиатци, 5% чернокожи и 8% други групи. 17% от пациентите са от латиноамерикански произход. 58% от пациентите са мъже. Средната възраст на пациентите е 59,5 години (граница от 21 години до 96 години), като 3 135 пациенти

са ≥ 65 години и 513 пациенти са ≥ 75 години. 58% от пациентите имат индекс на телесната маса (BMI) ≥ 30 kg/m². В програмата за клинично разработване са оценени 1 085 пациенти с изходна стойност на eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m².

Плацебо-контролирани проучвания

Проведени са проучвания с канаглифлозин в комбинация с метформин, в комбинация със сулфанилурейно производно, в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно, в тройна комбинация с метформин и пиоглитазон, като допълнителна терапия към инсулин и като мототерапия (вж. таблица 5). Като цяло, канаглифлозин дава клинично и статистически значими ($p < 0,001$) резултати за гликемичен контрол, в сравнение с плацебо, включително гликиран хемоглобин (HbA_{1c}), процент на пациенти, при които се достига HbA_{1c} $< 7\%$, промяна от изходната стойност на плазмената глюкоза на гладно (FPG) и постпрандиалната глюкоза 2 часа след хранене (PPG). Освен това се наблюдават и редукции на телесното тегло и систолното кръвно налягане *спрямо* плацебо.

Освен това, канаглифлозин е проучван като тройна терапия с метформин и ситаглиптин и е прилаган в схема с постепенно повишаване на дозата, като е използвана начална доза 100 mg и е титрирана до 300 mg още на седмица 6 при пациенти, нуждаещи се от допълнителен гликемичен контрол, които имат подходяща eGFR и са понесли добре канаглифлозин 100 mg (таблица 5). Канаглифлозин, прилаган в схема с постепенно повишаване на дозата, води до клинично и статистически значими ($p < 0,001$) резултати за гликемичен контрол, в сравнение с плацебо, включително HbA_{1c}, и промяна от изходната стойност на FPG и статистически значимо ($p < 0,01$) подобрение на процента пациенти, постигащи HbA_{1c} $< 7\%$. Освен това се наблюдават и редукции на телесното тегло и систолното кръвно налягане *спрямо* плацебо.

Таблица 5: Резултати от плацебо-контролирани клинични проучвания за ефикасност^a

Комбинирано лечение с метформин (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Плацебо + метформин (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,94	7,95	7,96
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,79	-0,94	-0,17
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,62 ^б (-0,76; -0,48)	-0,77 ^б (-0,91; -0,64)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	45,5 ^б	57,8 ^б	29,8
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	88,7	85,4	86,7
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-3,7	-4,2	-1,2
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-2,5 ^б (-3,1; -1,9)	-2,9 ^б (-3,5; -2,3)	N/A ^в
Тройна терапия с метформин и сулфанилурейно производно (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин и сулфанилурейно производно		Плацебо + метформин и сулфанилурейно производно (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,13	8,13	8,12
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,85	-1,06	-0,13

Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,71 ^б (-0,90; -0,52)	-0,92 ^б (-1,11; -0,73)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	43,2 ^б	56,6 ^б	18,0
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	93,5	93,5	90,8
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,1	-2,6	-0,7
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-1,4 ^б (-2,1; -0,7)	-2,0 ^б (-2,7; -1,3)	N/A ^в
Допълнителна терапия към инсулин ^Г (18 седмици)			
	Канаглифлозин + инсулин		Плацебо + инсулин (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,33	8,27	8,20
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,63	-0,72	0,01
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,65 ^б (-0,73; -0,56)	-0,73 ^б (-0,82; -0,65)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	19,8 ^б	24,7 ^б	7,7
Телесно тегло			
Изходно (средно) в kg	96,9	96,7	97,7
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-1,8	-2,3	0,1
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (97,5% CI)	-1,9 ^б (-2,2;-1,5)	-2,4 ^б (-2,8; -2,0)	N/A ^в
Тройна терапия с метформин и ситаглиптин ^Л (26 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин и ситаглиптин ^Ж (N = 107)		Плацебо + метформин и ситаглиптин (N = 106)
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,53		8,38
Промяна от изходната стойност (коригирана средна)	-0,91		-0,01
Разлика <i>спрямо</i> плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,89 ^б (-1,19; -0,59)		
Пациенти (%), достигнали HbA _{1c} < 7%	32 ^с		12
Плазмена глюкоза на гладно (mg/dl)			
Изходна стойност (средна)	186		180
Промяна от изходната стойност (коригирана средна)	-30		-3
Разлика <i>спрямо</i> плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-27 ^б (-40; -14)		
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна) в kg	93,8		89,9
% промяна от изходната стойност (коригирана средна)	-3,4		-1,6
Разлика <i>спрямо</i> плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-1,8 ^б (-2,7; -0,9)		

- ^а ITT популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.
- ^б $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.
- ^в Неприложимо
- ^г Канаглифлозин като допълнителна терапия към инсулин (със и без други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата).
- ^д Канаглифлозин 100 mg, титриран до 300 mg
- ^е $p < 0,01$ в сравнение с плацебо
- ^ж 90,7% от участниците в групата с канаглифлозин са титрирани до 300 mg

В допълнение на представените по-горе проучвания, резултатите от гликемичната ефикасност наблюдавани в 18-седмично подпроучване с комбинирана терапия със сулфанилурейно производно и в 26-седмично проучване с тройна терапия с метформин и пиоглитазон са подобни на тези, наблюдавани в други проучвания.

Специално проучване показва, че едновременното приложение на канаглифлозин 50 mg и 150 mg два пъти дневно, приложени като двойна терапия с метформин води до клинично и статистически значими резултати в сравнение с плацебо при гликемичния контрол, включително на HbA_{1c} , процентът пациенти, достигащи $HbA_{1c} < 7\%$, промяна на изходната стойност на FPG и намаляване на телесното тегло, както е показано в таблица 6.

Таблица 6: Резултати за ефикасност от плацебо-контролирано клинично проучване на канаглифлозин, прилаган два пъти дневно^а

	Канаглифлозин, прилаган два пъти дневно		Плацебо (N=93)
	50 mg два пъти дневно (N=93)	150 mg два пъти дневно (N=93)	
HbA_{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,63	7,53	7,66
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,45	-0,61	-0,01
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-0,44 ^б (-0,637; -0,251)	-0,60 ^б (-0,792; -0,407)	N/A ^в
Пациенти (%),при които се постига HbA_{1c} < 7%	47,8 ^г	57,1 ^б	31,5
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна)	90,59	90,44	90,37
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,8	-3,2	-0,6
Разлика в сравнение с плацебо (коригирана средна) (95% CI)	-2,2 ^б (-3,1; -1,3)	-2,6 ^б (-3,5; -1,7)	N/A ^в

^а ITT популация въз основа на последното наблюдение в проучването

^б $p < 0,001$ в сравнение с плацебо

^в Неприложимо

^г $p=0,013$ в сравнение с плацебо

Активно-контролирани проучвания

Канаглифлозин се сравнява с глимепирид в комбинирана терапия с метформин и със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (вж. таблица 7). Канаглифлозин 100 mg веднъж дневно като двойна терапия с метформин дава подобни редукции на HbA_{1c} спрямо изходната стойност, а дозата от 300 mg дава по-високи редукции ($p < 0,05$) на HbA_{1c} в сравнение с глимепирид, следователно показва не по-малка ефикасност. По-малка част от пациентите, лекувани с канаглифлозин 100 mg веднъж дневно (5,6%) и с канаглифлозин 300 mg веднъж дневно (4,9%), са получили поне един епизод/пристъп на хипогликемия по време на 52-седмичното лечение в сравнение с групата, лекувана с

глимепирид (34,2%). В проучване, сравняващо канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и ситаглиптин 100 mg в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно, канаглифлозин показва не по-ниски ($p < 0,05$) и по-високи ($p < 0,05$) редукции на HbA_{1c} в сравнение със ситаглиптин. Случаите на епизоди/пристъпи на хипогликемия при канаглифлозин 300 mg веднъж дневно и ситаглиптин 100 mg са съответно 40,7% и 43,2%. Наблюдава се значимо подобрене по отношение на телесното тегло и понижаване на систолното кръвно налягане както в сравнение с глимепирид, така и със ситаглиптин.

Таблица 7: Резултати от активно-контролирани проучвания за ефикасност^a

В сравнение с глимепирид в комбинирана терапия с метформин (52 седмици)			
	Канаглифлозин + метформин		Глимепирид (титриране) + метформин (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	7,78	7,79	7,83
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-0,82	-0,93	-0,81
Разлика в сравнение с глимепирид (коригирана средна) (95% CI)	-0,01 ^б (-0,11; 0,09)	-0,12 ^б (-0,22; -0,02)	N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна) в kg	86,8	86,6	86,6
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-4,2	-4,7	1,0
Разлика в сравнение с глимепирид (коригирана средна) (95% CI)	-5,2 ^б (-5,7; -4,7)	-5,7 ^б (-6,2; -5,1)	N/A ^в
В сравнение със ситаглиптин в тройна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (52 седмици)			
	Канаглифлозин 300 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N=377)		Ситаглиптин 100 mg + метформин и сулфанилурейно производно (N=378)
HbA _{1c} (%)			
Изходна стойност (средна)	8,12		8,13
Промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-1,03		-0,66
Разлика в сравнение със ситаглиптин (коригирана средна) (95% CI)	-0,37 ^б (-0,50; -0,25)		N/A ^в
Пациенти (%), при които се постига HbA _{1c} < 7%	47,6		35,3
Телесно тегло			
Изходна стойност (средна) в kg	87,6		89,6
% промяна в сравнение с изходната стойност (коригирана средна)	-2,5		0,3
Разлика в сравнение със ситаглиптин (коригирана средна) (95% CI)	-2,8 ^г (-3,3; -2,2)		N/A ^в

^a ГТТ популация въз основа на последното наблюдение в проучването преди приложение на животоспасяваща антидиабетна терапия.

^б $p < 0,05$

^в Неприложимо

^г $p < 0,001$

Канаглифлозин като начална комбинирана терапия с метформин

Канаглифлозин е оценен в комбинация с метформин като начална комбинирана терапия при пациенти с диабет тип 2, които не се подобряват с диета и физически упражнения.

Канаглифлозин 100 mg и канаглифлозин 300 mg в комбинация с метформин XR водят до статистически значимо по-голямо подобрение на HbA_{1c} в сравнение със съответните дози канаглифлозин (100 mg и 300 mg) самостоятелно или само с метформин XR (таблица 8).

Таблица 8: Резултати от 26-седмично активно-контролирано клинично проучване на канаглифлозин като начална комбинирана терапия с метформин*

Показател за ефикасност	Метформин XR (N = 237)	Канаглифлозин 100 mg (N = 237)	Канаглифлозин 300 mg (N = 238)	Канаглифлозин 100 mg + метформин XR (N = 237)	Канаглифлозин 300 mg + метформин XR (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Изходна стойност (средна)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Промяна от изходната стойност (коригирана средна)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Разлика спрямо канаглифлозин 100 mg (коригирана средна) (95% CI) †				-0,40‡ (-0,59, -0,21)	
Разлика спрямо канаглифлозин 300 mg (коригирана средна) (95% CI) †					-0,36‡ (-0,56, -0,17)
Разлика спрямо метформин XR (коригирана средна) (95% CI) †		-0,06‡ (-0,26, 0,13)	-0,11‡ (-0,31, 0,08)	-0,46‡ (-0,66, -0,27)	-0,48‡ (-0,67, -0,28)
Процент пациенти, достигнали HbA _{1c} < 7%	43	39	43	50§§	57§§
Телесно тегло					
Изходна стойност (средна) в kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% промяна от изходната стойност (коригирана средна)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2

Разлика <i>спрямо</i> метформин XR (коригирана средна) (95% CI) [†]		-0,9 ^{§§} (-1,6, -0,2)	-1,8 [§] (-2,6, -1,1)	-1,4 [‡] (-2,1, -0,6)	-2,1 [‡] (-2,9, -1,4)
--	--	------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

* Популация с намерение за лечение (Intent-to-treat)

† Средна стойност на най-малките квадрати, коригирана по ковариати, включващи изходната стойност и стратификационен фактор

‡ Корижирано $p = 0,001$

§ Корижирано $p < 0,01$

§§ Корижирано $p < 0,05$

Специални популации

В три проучвания, проведени в специални популации (пациенти в старческа възраст, пациенти с eGFR от 30 ml/min/1,73 m² до < 50 ml/min/1,73 m² и пациенти със сърдечносъдови заболявания или с висок риск от такива), канаглифлозин е добавен към текущото установено лечение на диабет (диета, монотерапия или комбинирана терапия).

Старческа възраст

Общо 714 пациенти от ≥ 55 години до ≤ 80 години (227 пациенти от 65 години до < 75 години и 46 пациенти от 75 години до ≤ 80 години) с неадекватен гликемичен контрол на текущото лечение на диабет (лекарствени продукти, понижаващи глюкозата и/или диета и упражнения) са участвали в двойнослепо, плацебо-контролирано проучване за период от 26 седмици. Наблюдавани са статистически значими ($p < 0,001$) промени от изходното ниво на HbA_{1c} в сравнение с плацебо, с -0,57% и -0,70% съответно за 100 mg и 300 mg веднъж дневно (вж. точки 4.2 и 4.8).

Пациенти с eGFR 45 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m²

Сборният анализ на данните при пациенти (N = 721) с изходна стойност на eGFR 45 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² канаглифлозин показва клинично значимо понижение на HbA_{1c} в сравнение с плацебо, с -0,47% за канаглифлозин 100 mg и с -0,52% за канаглифлозин 300 mg. Пациенти с изходна стойност на eGFR 45 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m², които са лекувани с канаглифлозин 100 mg и 300 mg, показват средно подобрене на промяната на телесно тегло в проценти със стойност съответно -1,8% и -2,0% в сравнение с плацебо.

Повечето пациенти с изходна стойност на eGFR 45 ml/min/1,73 m² до < 60 ml/min/1,73 m² са на лечение с инсулин и/или сулфанилурейно производно (85% [614/721]). В съответствие с очакваното засилване на хипогликемията при добавяне на лекарствен продукт, който не се свързва с нея, към инсулин и/или сулфанилурейно производно, се наблюдава увеличаване на епизодите/случаите на хипогликемия когато канаглифлозин е добавен към инсулин и/или сулфанилурейно производно (вж. точка 4.8).

Глюкоза в плазмата на гладно

При четири плацебо-контролирани проучвания, лечението с канаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към един или два перорални лекарствени продукта, понижаващи глюкозата, е довело до средни промени от изходните стойности на FPG в сравнение с плацебо, възлизащи съответно на -1,2 mmol/l до -1,9 mmol/l за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и -1,9 mmol/l до -2,4 mmol/l за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно. Тези понижения се запазват през целия период на лечение и са близо до максималните след първия ден на лечение.

Постпрандиална глюкоза

При определяне на глюкозен профил, канаглифлозин като монотерапия или като допълнителна терапия към един или два перорални лекарствени продукти, понижаващи глюкозата, намалява

изходните стойности на постпрандиалната глюкоза съответно с -1,5 mmol/l до -2,7 mmol/l за канаглифлозин 100 mg веднъж дневно и -2,1 mmol/l до -3,5 mmol/l за 300 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо, което се дължи на понижаването на концентрацията на глюкоза преди хранене и на намаленото отклонение на постпрандиалната глюкоза.

Телесно тегло

Канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно като двойна и тройна допълнителна терапия води до статистически значимо понижаване на процента на телесното тегло на 26-а седмица в сравнение с плацебо. При две 52-седмични активно-контролирани проучвания, сравняващи канаглифлозин с глимепирид и ситаглиптин, трайните и статистически значими средни понижения на процента на телесното тегло за канаглифлозин като допълнителна терапия към метформин са -4,2% и -4,7% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg веднъж дневно, в сравнение с комбинация от глимепирид и метформин (1,0%) и -2,5% за канаглифлозин 300 mg веднъж дневно в комбинация от метформин и сулфанилурейно производно в сравнение със ситаглиптин в комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (0,3%).

Подгрупа пациенти (N=208) от активно-контролираното проучване на двойна терапия с метформин, които са подложени на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) и компютърна томография (СТ) на корем за оценка на телесната структура, показват, че приблизително две трети от загубата на тегло при канаглифлозин се дължат на загуба на мастна тъкан, като се губят сходни количества висцерална и коремна подкожна мастна тъкан. 211 пациенти от клиничното проучване при пациенти в старческа възраст са взели участие в подпроучване за телесната структура с използване на DXA анализ на телесната структура. То показва, че приблизително две трети от загубата на тегло, свързано с канаглифлозин, се дължи на загуба на мастна тъкан в сравнение с плацебо. Не се наблюдават значителни промени на костната плътност в трабекуларната и кортикалната кост.

Кръвно налягане

В плацебо-контролирани проучвания лечението с канаглифлозин 100 mg и 300 mg води до средно понижаване на систоличното кръвно налягане съответно с -3,9 mmHg и -5,3 mmHg в сравнение с плацебо (-0,1 mmHg) и до по-слаб ефект върху диастоличното кръвно налягане със средни промени за канаглифлозин 100 mg и 300 mg от съответно -2,1 mmHg и -2,5 mmHg в сравнение с плацебо (-0,3 mmHg). Няма значими промени в сърдечната честота.

Пациенти с изходни стойности на HbA_{1c} > 10% до ≤ 12%

Подпроучване при пациенти с изходни стойности на HbA_{1c} > 10% до ≤ 12% показва, че лечението с канаглифлозин като монотерапия води до понижение *спрямо* изходните стойности на HbA_{1c} (без корекции за плацебо) -2,13% и -2,56% съответно за канаглифлозин 100 mg и 300 mg.

Сърдечносъдови резултати в програмата CANVAS

Ефектът на канаглифлозин върху сърдечносъдовите събития при възрастни с диабет тип 2 с установено сърдечносъдово (СС) заболяване или с риск от ССЗ (два или повече СС рискови фактора) е оценен в програмата CANVAS (интегриран анализ на проучвания CANVAS и CANVAS-R). Тези проучвания са многоцентрови, многонационални, рандомизирани, двойно-слепи, с паралелни групи, с подобни критерии за включване и изключване и пациентски популации. Програмата CANVAS сравнява риска от получаване на голямо нежелано сърдечносъдово събитие (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE), определено като съставна крайна точка с компоненти сърдечносъдова смърт, нелетален миокарден инфаркт и нелетален инсулт, между канаглифлозин и плацебо на фона на стандартни лечения на диабет и атеросклеротично сърдечносъдово заболяване.

В CANVAS участниците са рандомизирани 1:1:1 на лечение с канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg или съответното плацебо. В CANVAS-R участниците са рандомизирани 1:1 на лечение с канаглифлозин 100 mg или съответното плацебо, като е позволено титриране на дозата до 300 mg (въз основа на поносимостта и гликемичните нужди) след Седмица 13. Съпътстващите антидиабетни и антисклеротични терапии могат да се коригират в съответствие със стандартното лечение за тези заболявания.

Лекувани са общо 10 134 пациенти (4 327 в CANVAS и 5 807 в CANVAS-R; общо 4 344 са рандомизирани да получават плацебо и 5 790 канаглифлозин) с продължителност на експозиция средно 149 седмици (223 седмици в CANVAS и 94 седмици в CANVAS-R). Получен е витален статус при 99,6% от участниците в проучванията. Средната възраст е 63 години, а 64% са мъже. Шестдесет и шест процента от участниците имат анамнеза за установено сърдечносъдово заболяване, като 56% имат анамнеза за коронарна болест, 19% са с мозъчносъдова болест, а 21% с периферна съдова болест; 14% имат анамнеза за сърдечна недостатъчност.

Средната изходна стойност на HbA_{1c} е 8,2%, средната продължителност на диабета е 13,5 години.

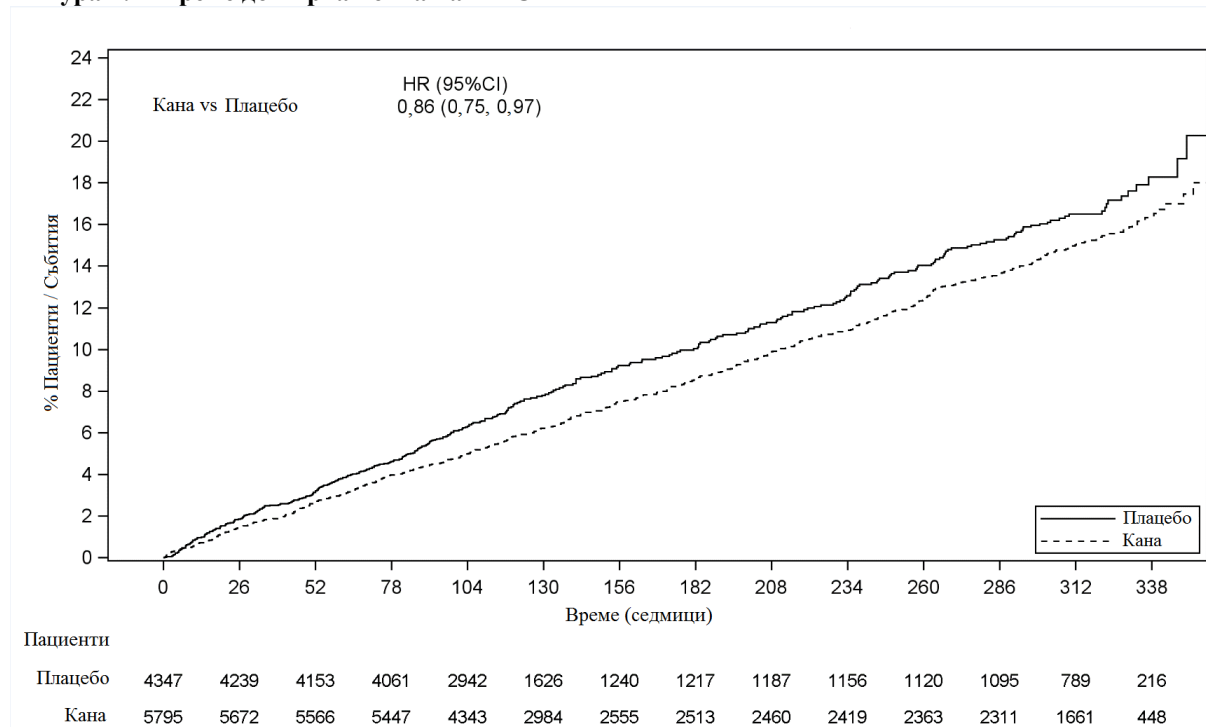
Изходната бъбречна функция е нормална или леко нарушена при 80% от пациентите и умерено нарушена при 20% от пациентите (средна eGFR 77 ml/min/1.73 m²). На изходно ниво пациентите са лекувани с един или повече антидиабетен лекарствен продукт, включително метформин (77%), инсулин (50%) и сулфонилурейно производно (43%).

Първичната крайна точка в програмата CANVAS е времето до първа поява на MACE. Вторичните крайни точки в рамките на последователно изследване на условни хипотези са смъртност по всякакви причини и сърдечносъдова смъртност.

Пациентите в сборните групи на канаглифлозин (сборен анализ на канаглифлозин 100 mg, канаглифлозин 300 mg и канаглифлозин с постепенно възходящо титриране на дозата от 100 mg до 300 mg) имат по-ниска честота на MACE в сравнение с плацебо: 2,69 *спрямо* 3,15 пациенти на 100 пациентогодини (HR на сборния анализ: 0,86; 95% CI (0,75; 0,97)).

Въз основа на кривите на Kaplan-Meier за възникване на MACE, показани по-долу, намалението на MACE в групата с канаглифлозин се наблюдава още в Седмица 26 и се поддържа през останалата част на проучването (вж. Фигура 1).

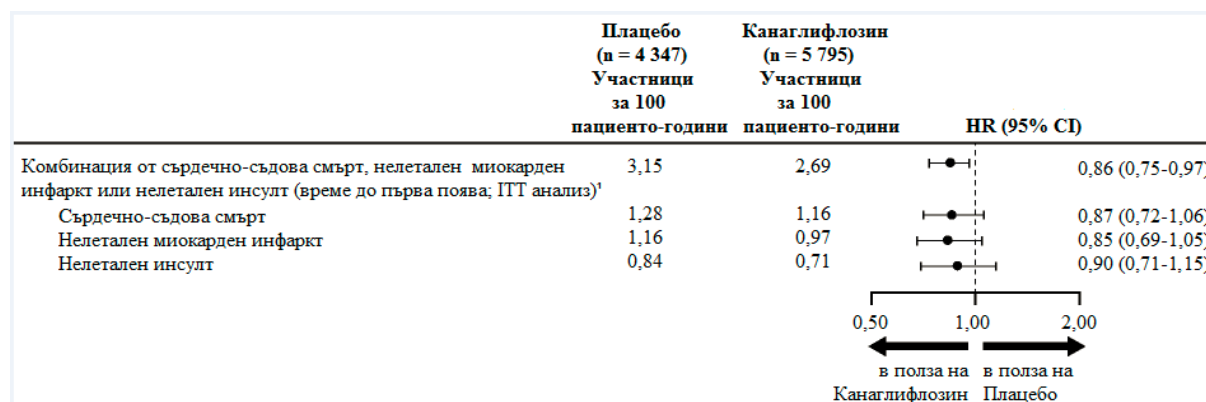
Фигура 1: Време до първа поява на MACE



Има 2 011 пациенти с eGFR от 30 до < 60 ml/min/1.73 m². Резултатите за MACE в тази подгрупа съответстват на общите резултати.

Всеки компонент на MACE допринася положително за общата съставна крайна точка, както е показано на Фигура 2. Резултатите за дозите от 100 mg и 300 mg канаглифлозин съответстват на резултатите за комбинираните дозови групи.

Фигура 2: Ефект от лечението за първичната съставна крайна точка и нейните компоненти



¹ p стойност за превъзходство (2-странна) = 0,0158.

Смъртност по всякакви причини

В комбинираната група с канаглифлозин HR за смъртността по всякакви причини *спрямо* плацебо е 0,87 (0,74; 1,01).

Сърдечна недостатъчност, налагаща хоспитализация

Канаглифлозин намалява риска от сърдечна недостатъчност, налагаща хоспитализация, в сравнение с плацебо (HR: 0,67; 95% CI (0,52; 0,87)).

Бъбречни крайни точки

В програмата CANVAS, в периода до първото събитие, доказващо нефропатия (удвояване на серумния креатинин, необходимост от бъбречна заместителна терапия и бъбречна смърт), HR е 0,53 (95% CI: 0,33; 0,84) за канаглифлозин (0,15 събития на 100 пациентогодини) *спрямо* плацебо (0,28 събития на 100 пациентогодини). В допълнение канаглифлозин намалява прогресията на албуминурията с 25,8% *спрямо* плацебо 29,2% (HR: 0,73; 95% CI: 0,67; 0,79) при пациенти с нормоалбуминурия или микроалбуминурия на изходно ниво.

Канаглифлозин 100 mg е проучван при възрастни с диабет тип 2 и диабетно бъбречно заболяване с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) от 30 до < 90 ml/min/1,73 m² и албуминурия (> 33,9 до 565,6 mg/mmol креатинин). Няма налична информация при тази популация пациенти за комбинацията с фиксирани дози канаглифлозин/метформин.

Метформин

Проспективното, рандомизирано проучване (UKPDS) установява дългосрочната полза от интензивния контрол на кръвната захар при пациенти с диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех от лечение само с диета, показват:

- значимо намаляване на абсолютния риск от всяко свързано с диабета усложнение в групата на метформин (29,8 събития/1 000 пациентогодини) *спрямо* пациентите оставени само на диета (43,3 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0023$ и *спрямо* групите на комбинирана терапия със сулфонилурейни продукти и на монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0034$
- значимо намаляване на абсолютния риск от свързаната с диабет смъртност: метформин 7,5 събития/1 000 пациентогодини, само на диета 12,7 събития/1 000 пациентогодини, $p=0,017$
- значимо намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациентогодини *спрямо* само на диета 20,6 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,011$) и *спрямо* групите на комбинирана терапия със сулфонилурейни продукти и на монотерапия с инсулин 18,9 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,021$)
- значимо намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 събития/1 000 пациентогодини, само на диета 18 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,01$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vokanamet във всички подгрупи на педиатричната популация при диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Vokanamet

Проучвания за биоеквивалентност при здрави доброволци показват, че Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/850 mg, and 150 mg/1 000 mg комбинирани таблетки са биоеквивалентни на едновременно прилагани съответстващи дози канаглифлозин и метформин като отделни таблетки.

Приложението на Vokanamet 150 mg/1 000 mg с храна не води до промени в общата експозиция на канаглифлозин. Няма промяна в AUC на метформин, обаче, средната пикова плазмена концентрация на метформин е била намалена с 16%, когато се прилага с храна. Забавено време за достигане на пикова плазмена концентрация се наблюдава и за двете съставки (2 часа за канаглифлозин и 1 час за метформин) след хранене. Малко вероятно е тези промени да имат

клинично значение. Тъй като се препоръчва метформин да се приема с храна, за да се намали честотата на стомашно-чревни нежелани реакции, препоръчва се Vokanamet да се приема с храна за намаляване на стомашно-чревната непоносимост, свързана с метформин.

Канаглифлозин

По същество фармакокинетиката на канаглифлозин е сходна при здрави доброволци и при пациенти с диабет тип 2. След перорално приложение на единична доза от 100 mg и 300 mg при здрави доброволци, канаглифлозин се абсорбира бързо, като пикова плазмена концентрация се постига 1 до 2 часа след приложение (медиана на T_{max}). Плазмената C_{max} и AUC на канаглифлозин се увеличават пропорционално на дозата от 50 mg до 300 mg. Привидният терминален полуживот ($t_{1/2}$) (изразен като среден $\pm$ стандартно отклонение) е $10,6 \pm 2,13$ часа и $13,1 \pm 3,28$ часа съответно за дозите от 100 mg и 300 mg. Стационарно състояние се постига след 4 до 5 дни прилагане на канаглифлозин от 100 mg до 300 mg веднъж дневно. Канаглифлозин не проявява зависима от времето фармакокинетика и кумулира в плазмата до 36% след многократни дози от 100 mg и 300 mg.

Абсорбция

Средната абсолютна перорална бионаличност на канаглифлозин е приблизително 65%. Приложението на богата на мазнини храна едновременно с канаглифлозин не повлиява фармакокинетиката, следователно Vokanamet може да се приема със или без храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Средният обем на разпределение (V_d) на канаглифлозин в стационарно състояние след единична интравенозна инфузия при здрави доброволци е 83,5 литра, което предполага широко разпределение в тъканите. Канаглифлозин се свързва във висока степен (99%) с плазмените протеини, предимно с албумин. Свързването с протеините не зависи от плазмените концентрации на канаглифлозин. Свързването с плазмените протеини не се повлиява значително при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Биотрансформация

O-глюкуронирането е основният метаболитен път за елиминиране за канаглифлозин, който се глюкуронира главно чрез UGT1A9 и UGT2B4 до два неактивни *O*-глюкуронид метаболита. CYP3A4-медирираният (оксидативен) метаболизъм на канаглифлозин при хора е минимален (приблизително 7%).

При *in vitro* проучвания, канаглифлозин не инхибира цитохром P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, или CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, нито индуцира CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 при по-високи от терапевтичните концентрации. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху CYP3A4 *in vivo* (вж. точка 4.5).

Елиминиране

След перорално приложение на единична доза [^{14}C] канаглифлозин при здрави доброволци 41,5%, 7,0%, и 3,2% от приетата радиоактивна доза се откриват в изпражненията съответно като канаглифлозин, хидроксилиран метаболит и *O*-глюкуронид метаболит. Ентерохепаталната циркулация на канаглифлозин е незначителна.

Приблизително 33% от приетата радиоактивна доза се екскретира в урината, предимно като *O*-глюкуронид метаболити (30,5%). По-малко от 1% от дозата се екскретира в урината като непроменен канаглифлозин. Бъбречният клирънс на дози от 100 mg и 300 mg канаглифлозин варира от 1,30 ml/min до 1,55 ml/min.

Канаглифлозин е вещество с нисък клирънс, със среден системен клирънс приблизително 192 ml/min при здрави доброволци след интравенозно приложение.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Открито проучване с прилагане на единична доза оценява фармакокинетиката на канаглифлозин 200 mg при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане (класифицирани по CrCl по формулата на Cockcroft-Gault) в сравнение със здрави доброволци. В проучването са включени 8 пациенти с нормална бъбречна функция ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с леко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} 50 \text{ ml/min}$ до $< 80 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{CrCl} 30 \text{ ml/min}$ до $< 50 \text{ ml/min}$), 8 пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), както и 8 пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ) на хемодиализа.

Наблюдава се умерено повишение на C_{max} на канаглифлозин със съответно 13%, 29% и 29% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, но не и при пациенти на хемодиализа. В сравнение със здрави доброволци плазмената AUC на канаглифлозин се повишава с приблизително 17%, 63% и 50% при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, но остава сходна при пациенти с ТСББ и здрави хора.

Канаглифлозин се отстранява незначително чрез хемодиализа.

Чернодробно увреждане

В сравнение с хора с нормална чернодробна функция средните геометрични съотношения на C_{max} и AUC_{∞} на канаглифлозин са съответно 107% и 110% при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) и съответно 96% и 111% при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) след прием на единична доза от 300 mg канаглифлозин.

Тези разлики не се смятат за клинично значими.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на канаглифлозин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Педиатрично проучване фаза 1 изследва фармакокинетиката и фармакодинамиката на канаглифлозин при деца и юноши на възраст ≥ 10 до < 18 години със захарен диабет тип 2. Наблюдаваните фармакокинетични и фармакодинамични отговори съответстват на тези, установени при възрастни участници.

Други специални популации

Фармакогенетика

И двете УДФ-глюкуронил трансферази UGT1A9 и UGT2B4 са обект на генетичен полиморфизъм. В сборен анализ на клинични данни при носители на UGT1A9*1/*3 са наблюдавани повишени стойности на AUC на канаглифлозин с 26% и при носители на UGT2B4*2/*2 с 18%. Не се очаква тези увеличения на експозицията на канаглифлозин да бъдат клинично значими. Ефектът при хомозиготните (UGT1A9*3/*3, честота $< 0,1\%$) е вероятно по-изразен, но не е проучван.

Полът, расовата/етническата принадлежност или индексът на телесната маса не оказват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на канаглифлозин въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Метформин

Абсорбция

След перорална доза метформин, $C_{\max}$ се достига след около 2,5 часа ($T_{\max}$). Абсолютната бионаличност на таблетка метформинов хидрохлорид от 500 mg или 850 mg при здрави индивиди е приблизително 50-60%. След перорална доза, неабсорбираната фракция, която се установява във фецеса, е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е насищаема и непълна. Приема се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна.

При препоръчителните дози и схеми на прилагане на метформин, плазмени концентрации в стационарно състояние се достигат в рамките на 24-48 часа и общо взето са под 1 $\mu\text{g/ml}$. При контролирани клинични проучвания $C_{\max}$ не надвишава 5 $\mu\text{g/ml}$, дори при максимални дози.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформин. След перорално приложение на таблетка от 850 mg са наблюдавани 40% по-ниска пикова плазмена концентрация, 25% намаление на AUC и 35-минутно удължаване на времето за достигане на пикова плазмена концентрация. Не е ясна клиничната значимост на тези находки.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Кръвният пик е по-нисък от плазмения пик и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният V_d варира между 63 и 276 литра.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. При хора не са установени метаболити.

Елиминиране

Бъбречния клирънс на метформин е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза, привидният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

При увредена бъбречна функция, бъбречният клирънс е намален пропорционално на креатининовия клирънс и поради това елиминационният полуживот е удължен, което води до повишено ниво на метформин в плазмата.

Педиатрична популация

Проучване с единична доза: След единични дози метформинов хидрохлорид 500 mg, педиатричните пациенти са показали подобен фармакокинетичен профил с този, наблюдаван при здрави възрастни.

Проучване с многократно прилагане: Данните са ограничени до едно проучване. След многократно прилагане на дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни при педиатрични пациенти, пиковата $C_{\max}$ и AUC_{0-1} са намалени с около 33% и 40%, съответно в сравнение с възрастни диабетици, при които многократно са прилагани дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тъй като дозата е индивидуално титрирана въз основа на гликемичния контрол, това има ограничено клиничното значение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канаглифлозин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Канаглифлозин не показва ефекти върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове при експозиции до 19 пъти експозицията при максимална препоръчителна доза при хора (MRHD).

При проучване за ембриофеталното развитие при плъхове е наблюдавано забавяне в осификацията на метатарзалните кости при системна експозиция 73 пъти и 19 пъти по-висока от клиничната експозиция при дози от 100 mg и 300 mg. Не е известно дали забавянето на осификацията може да се отдаде на ефектите на канаглифлозин върху калциевата хомеостаза, наблюдавани при възрастни плъхове.

В проучване за пренаталното и постнаталното развитие при плъхове канаглифлозин, прилаган на женските плъхове от 6-и гестационен ден до 20-и ден на лактация, е довел до намалено тегло на мъжките и женските малки при токсични дози за майката > 30 mg/kg дневно (експозиции $\geq 5,9$ пъти по-високи от експозицията на канаглифлозин при MRHD). Токсичността за майката е ограничена до намалено наддаване на телесното тегло.

Проучване при ювенилни плъхове, третирани с канаглифлозин от ден 1 до ден 90 след раждането, не показва повишена чувствителност в сравнение с ефектите, наблюдавани при възрастни плъхове. Въпреки това е забелязана дилатация на бъбречното легенче, с ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOEL) при експозиции 2,4 пъти и 0,6 пъти клиничната експозиция, съответно при дози от 100 mg и 300 mg, която не е била напълно обратима в рамките на приблизително един месец възстановителен период. Тъй като функционалното съзряване на бъбреците при плъхове продължава до 6-седмична възраст, трайните ренални находки при млади плъхове най-вероятно се дължат на намалената способност на развиващите се бъбреци на плъховете да се справят с увеличения обем на урината, свързан с канаглифлозин.

Канаглифлозин не увеличава честотата на тумори при мишки от двата пола в двугодишно проучване при дози 10, 30 и 100 mg/kg. Най-високата доза от 100 mg/kg представлява до 14 пъти клиничната доза от 300 mg, въз основа на AUC експозицията. Канаглифлозин увеличава честотата на тестикуларни клетъчни тумори на Leydig при мъжки плъхове при всички проучвани дози (10, 30 и 100 mg/kg); най-ниската доза от 10 mg/kg е приблизително 1,5 пъти клиничната доза от 300 mg въз основа на AUC експозицията. По-високите дози канаглифлозин (100 mg/kg) при мъжки и женски плъхове повишават честотата на феохромоцитомите и бъбречни тубулни тумори. Въз основа на AUC експозицията, NOEL от 30 mg/kg/ден за феохромоцитомите и бъбречни тубулни тумори е приблизително 4,5 пъти експозицията при дневна клинична доза от 300 mg. Въз основа на предклинични и клинични механистични проучвания, клетъчните тумори на Leydig, бъбречните тубулни тумори и феохромоцитомите се считат за специфични за плъховете. Бъбречните тубулни тумори и феохромоцитомите при плъхове, причинени от канаглифлозин, най-вероятно се дължат на малабсорбция на въглехидрати вследствие на интестинална SGLT1 инхибиторна активност в червата на плъховете; проведените механистични клинични проучвания не показват малабсорбция на въглехидрати при хората при прием на дози канаглифлозин до два пъти по-високи от максималната препоръчителна клинична доза. Клетъчните тумори на Leydig се асоциират с повишаването на лутеинизиращия хормон (LH), което е известен механизъм за образуване на клетъчни тумори на Leydig при плъхове. По време на 12-седмично проучване нестимулираният LH не се е повишил при пациенти от мъжки пол, лекувани с канаглифлозин.

Метформин

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Оценка на риска за околната среда: не се очаква въздействие върху околната среда от клиничното използване на някое от активните вещества канаглифлозин или метформин във Vokanamet.

Канаглифлозин/метформин

При проучване на ембриофеталното развитие при плъхове, самостоятелно приложен метформин (300 mg/kg/ден) предизвиква липса на/непълна осификация, докато самостоятелно приложен канаглифлозин (60 mg/kg/ден) няма ефекти. Когато канаглифлозин/метформин е прилаган в 60/300 mg/kg/ден (нива на експозиция 11 и 13 пъти клиничната експозиция за канаглифлозин и метформин, съответно, в дози 300/2 000 mg), ефектите са по-изразени в сравнение с метформин самостоятелно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки

Макрогол (3350)
Поли(винилов алкохол)
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Макрогол (3350)
Поли(винилов алкохол)
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки

Макрогол (3350)
Поли(винилов алкохол)
Талк
Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Макрогол (3350)

Поли(винилов алкохол)

Талк

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE бутилка, със защитена от деца запушалка, с индукционно запечатване и сушител.
Бутилките съдържат 20 или 60 филмирани таблетки.

Опаковки:

1 x 20 филмирани таблетки

1 x 60 филмирани таблетки

Групова опаковка, съдържаща 180 (3 x 60) филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки

EU/1/14/918/001 (20 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/002 (60 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/003 (180 филмирани таблетки)

Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки

EU/1/14/918/004 (20 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/005 (60 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/006 (180 филмирани таблетки)

Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки

EU/1/14/918/007 (20 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/008 (60 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/009 (180 филмирани таблетки)

Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки

EU/1/14/918/010 (20 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/011 (60 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/012 (180 филмирани таблетки)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 април 2014 г.

Дата на последно подновяване: 18 декември 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки
канаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
20 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 филмирани таблетки)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 филмирани таблетки)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1 000 mg - 20 филмирани таблетки)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1 000 mg - 60 филмирани таблетки)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 филмирани таблетки)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 филмирани таблетки)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1 000 mg - 20 филмирани таблетки)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1 000 mg - 60 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1 000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки
канаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
20 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1 000 mg - 20 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1 000 mg - 60 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1 000 mg - 20 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1 000 mg - 60 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ЕТИКЕТ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА, СЪСТОЯЩА СЕ ОТ 3 ОПАКОВКИ
(ВКЛЮЧВАЩА BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки
канаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
Групова опаковка: 180 (3 опаковки по 60) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 филмирани таблетки)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1 000 mg – 180 филмирани таблетки)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 филмирани таблетки)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1 000 mg – 180 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1 000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 1 КОМПОНЕНТ ОТ ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки
канаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

60 филмирани таблетки. Компонент от групова опаковка с 3 бутилки, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 филмирани таблетки)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1 000 mg – 180 филмирани таблетки)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 филмирани таблетки)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1 000 mg – 180 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1 000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА, КОМПОНЕНТ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки
канаглифлозин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
60 филмирани таблетки.
Компонент на групова опаковка от 3 бутилки, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/006 (50 mg/1 000 mg - 180 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 филмирани таблетки)

EU/1/14/918/012 (150 mg/1 000 mg - 180 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРАДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/850 mg филмирани таблетки
Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки

канаглифлозин/метформинов хидрохлорид (canagliflozin/metformin hydrochloride)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vokanamet и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vokanamet
3. Как да приемате Vokanamet
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vokanamet
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vokanamet и за какво се използва

Vokanamet съдържа две различни активни вещества, канаглифлозин и метформин. Те са две лекарства, които действат заедно по различен начин, за да понижат нивата на глюкозата в кръвта (кръвната захар) и това може да помогне за предотвратяване на сърдечно заболяване при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2.

Това лекарство може да се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства за лечение на диабет тип 2 (като например инсулин, инхибитор на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) [като например ситаглиптин, саксаглиптин или линаглиптин], сулфанилурейно производно [като например глимепирид или глипизид] или пиоглитазон). Вие може вече да приемате едно или повече от тези лекарства за лечение на Вашия диабет тип 2. Vokanamet се използва когато Вашата кръвна захар не може да бъде добре контролирана с метформин самостоятелно или заедно с други лекарства за лечение на диабет. Ако вече приемате едновременно канаглифлозин и метформин поотделно, Vokanamet може да ги замени като самостоятелна таблетка.

Важно е да продължите да следвате съветите на Вашия лекар или медицинска сестра относно диетата и физическата си активност.

Какво представлява захарният диабет тип 2?

Захарният диабет тип 2 е заболяване, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин или инсулинът, който Вашият организъм произвежда, не функционира достатъчно добре. Също така е възможно организмът Ви да произвежда прекалено много захар. В резултат на това в кръвта се натрупва захар (глюкоза). Това може да доведе до сериозни заболявания, като сърдечни заболявания, бъбречна недостатъчност, слепота и ампутация.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vokanamet

Не приемайте Vokanamet

- ако сте алергични към канаглифлозин, метформин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате чернодробни проблеми
- ако имате силно намалена бъбречна функция
- Ако имате неконтролиран диабет, например с тежка хипергликемия (висока кръвна захар), гадене, повръщане, диария, бърза загуба на тегло, лактатна ацидоза (вижте „Риск от лактатна ацидоза“ по-долу) или кетоацидоза. Кетоацидозата е състояние, при което веществата, наречени „кетонни тела“, се натрупват в кръвта и това може да доведе до диабетна прекома. Симптомите включват болки в стомаха, учестено и дълбоко дишане, сънливост или необичаен плодов аромат на дъха Ви.
- ако имате тежка инфекция
- ако сте загубили голямо количество вода от организма (дехидратация), например поради продължителна или тежка диария, или ако сте повърнали няколко пъти подред
- ако имате диабетна прекома
- ако наскоро сте получили сърдечен инфаркт или имате тежки проблеми с кръвообращението, като "шок", или проблеми с дишането
- ако пиете алкохол в големи количества (всеки ден или от време на време)
- ако имате или наскоро сте имали сърдечна недостатъчност.

Предупреждения и предпазни мерки

Риск от лактатна ацидоза

Vokanamet може да причини много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза, особено ако бъбреците Ви не функционират правилно. Рискът от развитие на лактатна ацидоза се увеличава и при неконтролиран диабет, тежки инфекции, продължително гладуване или прием на алкохол, дехидратация (вижте още информация по-долу), чернодробни проблеми и всякакви състояния, при които част от тялото има намалено снабдяване с кислород (като остро протичаща тежка болест на сърцето).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

Временно спрете приема на Vokanamet, ако имате заболяване, което може да бъде свързано с дехидратация (значителна загуба на телесни течности) като тежко повръщане, диария, треска, излагане на топлина или ако пиете по-малко течности от нормалното. Говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

Спрете приема на Vokanamet и незабавно говорете с лекар или отидете до най-близката болница, ако имате някои от симптомите на лактатна ацидоза, тъй като това състояние може да доведе до кома.

- Симптомите на лактатна ацидоза включват:
- повръщане
- болки в стомаха (коремни болки)
- мускулни спазми
- общо усещане за неразположение, придружено с тежка умора
- затруднено дишане
- понижена телесна температура и пулс

Лактатната ацидоза е състояние, изискващо спешна медицинска помощ, и трябва да се лекува в болница.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Vokanamet по време на лечението:

- за това какво да направите, за да се предпазите от обезводняване (вижте точка 4 за признаците на дехидратация)

- ако имате захарен диабет тип 1, защото Vokanamet не трябва да се използва за лечение на това заболяване.
- при бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, болки в стомаха, прекомерна жажда, учестено и дълбоко дишане, прояви на обърканост, необичайна сънливост или умора, дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или променена миризма на урината или потта, говорете незабавно с лекар или отидете до най-близката болница. Тези симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ – рядко, но сериозно, понякога животозастрашаващо усложнение, което може да възникне при диабет поради повишена концентрация на „кетонни тела“ в урината или кръвта, което се установява при лабораторни изследвания. Рискът за развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, дехидратация, внезапно намаляване на дозата на инсулина или повишена нужда от инсулин в резултат на голяма операция или сериозно заболяване.
- ако някога сте имали сериозно сърдечно заболяване или ако сте имали инфаркт
- ако приемате лекарства за понижаване на кръвното налягане (антихипертензивни лекарства) или някога сте имали ниско кръвно налягане (хипотония). Допълнителна информация е предоставена по-долу в „Други лекарства и Vokanamet“
- ако сте имали ампутация на долен крайник
- важно е да преглеждате ходилата си редовно и да се придържате към всички други съвети по отношение на грижата за ходилата и адекватната хидратация, дадени от Вашия медицински специалист. Трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, ако забележите появата на рани или промяна в цвета, или ако изпитвате повишена чувствителност или болка в ходилата. Някои проучвания сочат, че приемът на канаглифлозин може да допринесе за риска от ампутация на долен крайник (предимно ампутации на пръст или стъпалото до петата).
- незабавно говорете с Вашия лекар, ако развиете комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване на гениталиите или областта между гениталиите и ануса с повишена температура или чувство на общо неразположение. Тези симптоми могат да бъдат признак за рядка, но сериозна или дори животозастрашаваща инфекция, наречена некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние, която разрушава тъканта под кожата. Гангрена на Фурние трябва незабавно да се лекува.
- ако имате признаци на генитална гъбична инфекции като дразнене, сърбеж, необичаен секрет или миризма.

Бъбречна функция

Бъбречната Ви функция ще бъде изследвана чрез кръвен тест, преди да започнете и докато приемате Vokanamet. По време на лечението с Vokanamet Вашият лекар ще проверява бъбречната Ви функция поне веднъж годишно или по-често, ако сте в старческа възраст и/или ако имате влошена бъбречна функция.

Операция

Ако Ви се налага да претърпите сериозна операция, трябва задължително да спрете приема на Vokanamet по време на и известно време след процедурата. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Vokanamet.

Вашият лекар ще прецени дали се нуждаете от друго лечение за контрол на кръвната захар, докато сте спрели приема на Vokanamet. Важно е да следвате внимателно инструкциите на Вашия лекар.

Глюкоза в урината

Поради начина на действие на канаглифлозин, урината Ви ще показва положителен резултат за захар (глюкоза), докато го приемате.

Деца и юноши

Vokanamet не се препоръчва при деца и юноши под 18 години, защото липсват данни при тези пациенти.

Други лекарства и Vokanamet

Ако трябва да Ви бъде поставена инжекция с контрастно средство, съдържащо йод, в кръвообръщението, например в контекста на рентген или скенер, трябва да спрете приема на Vokanamet преди или по време на инжекцията. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Vokanamet.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това се налага, тъй като това лекарство може да повлияе на действието на други лекарства. Също така някои лекарства могат да повлияят на действието на това лекарство. Може да се наложи по-често да се изследва глюкозата в кръвта и функционирането на бъбреците или Вашият лекар може да коригира дозата Vokanamet. Изключително важно е да споменете следното:

- инсулин или сулфанилурейно производно (като глимепирид или глипизид) за лечение на захарен диабет – Вашият лекар може да намали дозата Ви, за да не се понижи твърде много кръвната Ви захар (хипогликемия)
- лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици)
- жълт кантарион (билково лекарство за лечение на депресия)
- карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал (лекарства за контрол на епилептични пристъпи)
- ефавиренц или ритонавир (лекарства за лечение на ХИВ инфекции)
- рифампицин (антибиотик за лечение на туберкулоза)
- холестирамин (лекарство за намаляване нивата на холестерола в кръвта). Вижте точка 3 „Прием на това лекарство”.
- дигоксин или дигитоксин (лекарства за лечение на определени сърдечни заболявания). Може да се наложи измерване на нивата на дигоксин или дигитоксин в кръвта, в случай че се приемат с Vokanamet.
- дабигатран (лекарство, разреждащо кръвта, което намалява риска от образуване на съсиреци).
- лекарства, които съдържат алкохол. Вижте раздел „Vokanamet с алкохол”.
- циметидин (лекарство, използвано за лечение на стомашни проблеми)
- кортикостероиди (използвани за лечение на различни заболявания, като тежко възпаление на кожата или за лечение на астма), които се приемат през устата, под формата на инжекция, или инхалация
- бета-2 агонисти (като салбутамол или тербуталин), използвани за лечение на астма.
- лекарства, използвани за лечение на болка и възпаление (НСПВС и COX-2 инхибитори, като ибупрофен и целекоксиб)
- някои лекарства за лечение на високо кръвно налягане (АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти)

Vokanamet с алкохол

Избягвайте прекомерната употреба на алкохол по време на приема на Vokanamet, тъй като това може да увеличи риска от лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки”).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата или по време на употребата на това лекарство.

Канаглифлозин, една от съставките на Vokanamet, не трябва да се прилага по време на бременност. Посъветвайте се с Вашия лекар за най-добрия начин за контрол на кръвната Ви захар без Vokanamet, веднага след като разберете, че сте бременна.

Не използвайте това лекарство, ако кърмите. Посъветвайте се с Вашия лекар дали да се преустанови лечението с това лекарство или да се преустанови кърменето.

Шофиране и работа с машини

Vokanamet не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на колело и работа с инструменти или машини. Има данни обаче за световъртеж или замаяване, които могат да повлияят на способността Ви за шофиране, каране на колело или работа с инструменти или машини.

Приемът на Vokanamet с други лекарства за лечение на диабет, наречени сулфонилурейни производни (като глимепирид и глипизид), или с инсулин може да увеличи риска от прекомерно понижаване на кръвната захар (хипогликемия). Симптомите включват замъгляване на зрението, изтръпване на устните, треперене, изпотяване, бледност, промяна в настроението, чувство на безпокойство или обърканост. Това може да повлияе на способността Ви да шофирате, да карате колело и да използвате инструменти или машини. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако имате някакви признаци на ниска кръвна захар.

Vokanamet съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Vokanamet

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

- Дозата Vokanamet е една таблетка два пъти дневно.
- Количеството на активното вещество във Vokanamet, което ще приемате, варира в зависимост от Вашето състояние и количествата на канаглифлозин и метформин, необходими за контрол на кръвната Ви захар.
- Вашият лекар ще предпише подходящата за Вас доза.

Прием на това лекарство

- Гълтайте таблетката цяла с вода.
- Най-добре е да приемате таблетката по време на хранене. Това ще намали шансовете да получите стомашно неразположение.
- Опитайте се да я приемате по едно и също време на деня. Това ще Ви подсеща да я приемате.
- Ако Вашият лекар Ви е предписал това лекарство заедно с някое лекарство за понижаване на холестерола като холестирамин, Вие трябва да приемате това лекарство най-малко 1 час преди или 4 до 6 часа след приема на лекарството, понижаващо холестерола.

Вашият лекар може да Ви предпише Vokanamet заедно с друг лекарствен продукт, понижаващ кръвната захар. Не забравяйте да приемате всички лекарства точно както Ви е казал Вашият лекар, за да постигнете най-добрите за здравето си резултати.

Диета и физически упражнения

За да контролирате Вашия диабет, Вие също така трябва да спазвате съветите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно диетата и физическите упражнения. По-специално, ако спазвате диета за диабетици за контрол на теглото, продължавайте да я спазвате, докато приемате това лекарство.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vokanamet

Тъй като Vokanamet съдържа метформин, ако сте приели повече от това лекарство, може да получите лактатна ацидоза. Ако това се случи с Вас, може да се нуждаете от незабавно болнично лечение, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома. Симптомите на лактатна ацидоза включват повръщане, стомашна болка, мускулни спазми, общо

неразположение със силна умора или затруднение на дишането. Другите симптоми са понижена телесна температура и сърцебиене. Незабавно спрете приема на това лекарство и веднага се свържете с Вашия лекар или с най-близката болница (вижте точка 2). Вземете опаковката на лекарството със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Vokanamet

- Ако сте забравили да приемете доза, направете го веднага щом си спомните. Ако обаче е време за приемане на следващата доза, не приемайте пропуснатата.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Vokanamet

Ако спрете приема на това лекарство, кръвната Ви захар може да се повиши. Не спирайте приема на лекарството, без първо да говорите с лекаря си.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Vokanamet и говорете с лекар или отидете в най-близката болница незабавно, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Тежка алергична реакция (редки, може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Възможните признаци на тежката алергична реакция може да включват:

- подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да доведе до затруднено дишане или преглъщане.

Лактатната ацидоза (много редки, може да засегнат до 1 на 10 000 души)

Vokanamet може да доведе до много рядка (може да засегне до 1 потребител на 10 000), но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“). Ако това се случи, трябва задължително да **спрете приема на Vokanamet и незабавно да говорите с лекар или да отидете до най-близката болница**, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома.

Диабетна кетоацидоза (редки, може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Това са признаците на диабетна кетоацидоза (вижте също точка 2):

- повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта Ви
- бърза загуба на тегло
- гадене или повръщане
- болки в стомаха
- прекомерна жажда
- учестено и дълбоко дишане
- обърканост
- необичайна сънливост или умора
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна миризма на урината или потта.

Това може да се случи, независимо от нивото на кръвната захар. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да спре лечението с Vokanamet.

Обезводняване (нечести, може да засегнат до 1 на 100 души)

- прекомерна загуба на течности (обезводняване). Среща се по-често при пациенти в старческа възраст (на възраст 75 и повече години), хора с бъбречни проблеми и хора, които приемат обезводняващи таблетки (диуретици).

Възможни признаци на обезводняване са:

- чувство за замаяност или световъртеж
- загуба на съзнание (припадък), чувство на замаяност или припадък при изправяне
- силна сухота или лепнене на устата, силна жажда
- силна отпадналост или умора
- отделяне на твърде малко или никаква урина
- учестен сърдечен пулс.

Информирайте Вашия лекар възможно най-бързо, ако имате някоя от следните нежелани реакции:**Хипогликемия (много чести, може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- понижена кръвна захар (хипогликемия) – при прием на това лекарство с инсулин или сулфанилурейно производно (като глимепирид или глипизид).

Възможни признаци на понижена кръвна захар са:

- замъгляване на зрението
- изтръпване на устните
- треперене, изпотяване, бледност
- промяна в настроението или чувство на безпокойство или обърканост.

Вашият лекар ще Ви каже как да се справите с понижаването на кръвната захар и какво да правите, ако имате някои от изброените по-горе признаци.

Инфекции на пикочните пътища (чести, може да засегнат до 1 на 10 души)

- Това са признаци на сериозна инфекция на пикочните пътища, напр.:
 - повишена температура и/или втрисане
 - парене при уриниране
 - болка в гърба или кръста.

Въпреки че е нечест признак, ако забележите кръв в урината, незабавно кажете на Вашия лекар.

Други нежелани реакции при прием на канаглифлозин самостоятелно:**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- вагинална гъбична инфекция.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- обрив или зачервяване на пениса или препуциума (кожата, която покрива главичката на пениса) (гъбична инфекция)
- промяна в уринирането (включително по-често уриниране или отделяне на по-голямо количество урина от обичайно, спешна нужда от уриниране, както и нужда от уриниране през нощта)
- запек
- жажда
- гадене
- кръвните изследвания могат да покажат промени в нивата на мазнините (холестерол) или увеличен брой на червените кръвни клетки (хематокрит).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- обрив или зачервяване на кожата – може да сърби и да включва подутини, сълзене или мехури.
- уртикария
- кръвните изследвания може да покажат промени, свързани с бъбречната функция (повишени креатинин или урея) или повишени нива на калия.

- кръвните изследвания могат да покажат увеличение на нивото на фосфат в кръвта
- костна фрактура
- бъбречна недостатъчност (основно в резултат от загуба на твърде много течности от Вашия организъм)
- ампутация на долен крайник (предимно на пръст), особено ако при Вас има висок риск от сърдечно заболяване.
- фимоза – затруднение при издърпване назад на препуциума (кожата, която покрива главичката на пениса).
- кожни реакции след излагане на слънце.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- некротизиращ фасциит на перинеума или гангрена на Фурние, сериозна инфекция на гениталиите или областта между гениталиите и ануса.

Нежелани реакции при прием на метформин, които не са описани за канаглифлозин:

- много чести: гадене, повръщане, диария, болки в стомаха и загуба на апетит
- чести: метален вкус (нарушение на вкуса)
- много редки: намалени нива на витамин B₁₂, (може да причини анемия - нисък брой на червените кръвни клетки), отклонения в чернодробните функционални показатели, хепатит (проблем с черния дроб) и сърбеж.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vokanamet

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка съответно след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не използвайте Vokanamet, ако забележите, че опаковката е повредена или показва признаци на фалшифициране.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vokanamet

- Активни вещества: канаглифлозин и метформинов хидрохлорид.
 - Всяка 50 mg/850 mg таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.
 - Всяка 50 mg/1 000 mg таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 50 mg канаглифлозин и 1000 mg метформинов хидрохлорид.

- Всяка 150 mg/850 mg таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.
- Всяка 150 mg/1 000 mg таблетка съдържа канаглифлозин хемихидрат, съответстващ на 150 mg канаглифлозин, и 1000 mg метформинов хидрохлорид.
- Други съставки:
 - ядро на таблетката: микрокристална целулоза, хипромелоза, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.
 - филмово покритие:
 - 50 mg/850 mg таблетки: макрогол 3350, поли(винилов алкохол), талк, титанов диоксид (E171), железен оксид, червен (E172) и железен оксид, черен (E172).
 - 50 mg/1 000 mg таблетки: макрогол 3350, поли(винилов алкохол), талк, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172) и железен оксид, червен (E172).
 - 150 mg/850 mg таблетки: макрогол 3350, поли(винилов алкохол), талк, титанов диоксид (E171) и железен оксид, жълт (E172).
 - 150 mg/1 000 mg таблетки: макрогол 3350, поли(винилов алкохол), талк, титанов диоксид (E171), железен оксид, червен (E172) и железен оксид, черен (E172).

Как изглежда Vokanamet и какво съдържа опаковката

- Vokanamet 50 mg/850 mg филмирани таблетки (таблетки) са розови, с форма на капсула, с дължина 20 mm и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „358“ от другата.
- 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки (таблетки) са бежови, с форма на капсула, с приблизителна дължина 21 mm и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „551“ от другата.
- Vokanamet 150 mg/850 mg film- филмирани таблетки (таблетки) са светложълти, с форма на капсула, с дължина 21 mm и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „418“ от другата.
- Vokanamet 150 mg/1 000 mg филмирани таблетки (таблетки) са виолетови, с форма на капсула, с дължина 22 mm и с вдлъбнато релефно означение „СМ“ от едната страна и с „611“ от другата.

Vokanamet се предлага в HDPE бутилки, със защитена от деца запушалка. Предлагат се картонени опаковки по 20 и 60 таблетки и групови опаковки по 180 таблетки (3 бутилки, съдържащи по 60 таблетки всяка).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma BV
Tél/Tel: +32 15 45 11 80
info@mundipharma.be

България

ТП Мундифарма Гезелшафт М.Б.Х.
Тел.: +359 2 962 13 56
mundipharma@mundipharma.bg

Česká republika

Mundipharma GesmbH. Austria - organizační složka ČR
Tel: +420 222 318 221
office@mundipharma.cz

Danmark

Mundipharma A/S
Tlf: +45 45 17 48 00
mundipharma@mundipharma.dk

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955-955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 91 3821870
infomed@mundipharma.es

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma Comm VA
Tél/Tel: +32 15 45 11 80
info@mundipharma.be

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 33 450 82 70
info@mundipharma.nl

Norge

Mundipharma AS
Tlf: +47 67 51 89 00
post@mundipharma.no

Österreich

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.
Tel: +43 1 523 25 05 -0
office@mundipharma.at

Polska

Mundipharma Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 866 87 12
biuro@mundipharma.pl

Portugal

Mundipharma Farmacêutica Lda
Tel: +351 21 90 13 162
Portugal.regulatory@mundipharma.pt

România

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Janssen-Cilag AB
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 3182881
infomedica@mundipharma.it

Κύπρος

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22 815656
Drug.Safety@mundipharma.com.cy

Latvija

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Mundipharma Ges.m.b.H.-o.z.
Tel: +421 2 6381 1611
mundipharma@mundipharma.sk

Suomi/Finland

Mundipharma Oy
Puh/Tel: +358 9 8520 2065
info@mundipharma.dk

Sverige

Mundipharma AB
Tel: +46 31 773 75 30
info@mundipharma.se

United Kingdom

Napp Pharmaceuticals Limited,
Tel: +44 1223 424444

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.