

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOKANAMET 150 mg/1000 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet, 150 mg kanagliflozine eşdeğer kanagliflozin hemihidrat ve 1000 mg metformin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Mor renkli, kapsül şeklinde, 22 mm uzunlukta, çabuk salımlı, film kaplı ve bir tarafında "CM" diğer tarafında "611" yazan tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VOKANAMET, 18 yaş ve üzeri tip 2 diyabetli yetişkin hastalarda, glisemik kontrolü sağlamak için diyet ve egzersize ilave tedavi olarak endikedir:

- tek başına metforminin maksimum tolere edilen dozlarıyla yeterli şekilde kontrol edilemeyen hastalarda
- insülin dahil glukoz düşürücü ilaçlarla birlikte metforminin maksimum tolere edilen dozları ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda (farklı ek tedavilere yönelik mevcut veriler için bkz. bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1)
- halihazırda ayrı tabletler olarak kanagliflozin ve metformin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalar (GFR \geq 90 mL/dk)

VOKANAMET ile glukoz azaltıcı tedavinin dozu, kanagliflozin için tavsiye edilen günlük 100 mg veya 300 mg'lık doz kullanılarak ve oral metformin için tavsiye edilen maksimum dozu geçmeyecek şekilde hastanın mevcut rejimine, rejimin etkinliğine ve tolere edilebilirliğine göre bireyselleştirilmelidir.

Maksimum tolere edilen metformin dozu ile yeterli şekilde kontrol edilemeyen hastalar için

Metforminle yeterli şekilde kontrol edilemeyen hastalarda, tavsiye edilen VOKANAMET başlangıç dozu, günde iki kez 50 mg kanagliflozin artı halihazırda alınan metformin dozunu ya da en yakın terapötik olarak uygun dozu sağlamalıdır. 50 mg kanagliflozin içeren bir VOKANAMET dozunu tolere eden ve daha sıkı glisemik kontrole ihtiyaç duyan hastalar için doz, günde iki kez 150 mg kanagliflozin içeren VOKANAMET dozuna artırılabilir (bkz. aşağıdaki bilgiler ve bölüm 4.4).

Ayrı kanagliflozin ve metformin tabletlerden geçiş yapan hastalar için

Ayrı kanagliflozin ve metformin tabletlerden geçiş yapan hastalar için, VOKANAMET ile tedaviye aynı toplam günlük kanagliflozin dozu ve halihazırda alınan metformin dozunda ya da en yakın terapötik olarak uygun metformin dozunda başlanmalıdır.

Kanagliflozin ile doz titrasyonu (optimum metformin dozuna eklenen), hasta VOKANAMET tedavisine geçiş yapmadan önce düşünülmelidir.

50 mg kanagliflozin içeren bir VOKANAMET dozunu tolere eden ve daha sıkı glisemik kontrole ihtiyaç duyan hastalar için, dozun 150 mg kanagliflozin içeren VOKANAMET dozuna artırılması düşünülebilir.

75 yaş ve üzeri hastalar, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalar ya da kanagliflozinin başlangıç dozuna bağlı diürezin risk oluşturduğu diğer hastalarda, VOKANAMET'in 50 mg kanagliflozin içeren dozu 150 mg kanagliflozine artırılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Hacim depleasyonu bulgusu olan hastalarda, bu durumun VOKANAMET ile tedaviye başlanmadan önce düzeltilmesi tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.4).

VOKANAMET, insülin veya bir insülin salgılatıcı (örn. sülfonilüre) ile birlikte ek tedavi olarak kullanıldığında, hipoglisemi riskini azaltmak için insülin veya insülin salgılatıcı ilacın daha düşük bir dozunun kullanılması düşünülebilir (bkz. bölüm 4.5 ve 4.8).

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

VOKANAMET, metformin ile ilişkili istenmeyen gastrointestinal sistem etkilerini azaltmak için yemeklerle birlikte günde iki kez oral yoldan alınmalıdır. Tabletler bütün olarak yutulmalıdır. Bir doz unutulursa, sonraki dozun zamanı yakın değilse hasta hatırladığı anda dozu almalı; sonraki dozun zamanı yaklaşmışsa unutilan doz atlanmalı ve sonraki planlanan zamanda alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Metformin böbrek tarafından kısmen elimine edildiğinden ve yaşlı hastaların böbrek fonksiyonunun azalmış olması muhtemel olduğundan, VOKANAMET ilerleyen yaşlarda dikkatle kullanılmalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda metformine bağlı laktik asidozun önlenmesi için böbrek fonksiyonunun düzenli olarak değerlendirilmesi gereklidir. Kanagliflozin ile ilişkili hacim depleasyonu riski göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Metformin içeren ürünler ile tedaviye başlamadan önce ve sonrasında yılda en az bir kere GFR değerlendirmesi gerçekleştirilmelidir. Böbrek yetmezliğinin ilerlemesi bakımından risk altında olan hastalarda ve yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonu daha sık (örn. 3-6 ayda bir)

değerlendirilmelidir.

Maksimum günlük metformin dozu, tercihen 2-3 günlük doza bölünmelidir. GFR değeri < 60 mL/dk olan hastalarda metformin ile tedaviye başlamadan önce, laktik asidoz riskini artırabilecek risk faktörleri (bkz. bölüm 4.4) gözden geçirilmelidir.

Yeterli VOKANAMET yitiliği mevcut değilse, sabit doz kombinasyonu yerine monobileşenler tek tek kullanılmalıdır

GFR mL/dk	Metformin	Kanagliflozin
60-89	Maksimum günlük doz 3000 mg'dır. Böbrek fonksiyonunun azalması ile ilgili olarak doz azaltımı düşünülebilir.	Maksimum toplam doz 300 mg'dır.
45-59	Maksimum günlük doz 2000 mg'dır. Başlangıç dozu, maksimum dozun en fazla yarısıdır.	Kanagliflozin tedavisine başlanmamalıdır. Kanagliflozini tolere eden hastalar, maksimum 100 mg'lık toplam günlük dozu kullanmaya devam edebilir.
30-44	Maksimum günlük doz 1000 mg'dır. Başlangıç dozu, maksimum dozun en fazla yarısıdır.	Kanagliflozin kullanılmamalıdır.
< 30	Metformin kontrendikedir.	Kanagliflozin, şiddeti böbrek yetmezliğinde araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

VOKANAMET, etkin madde metformin nedeniyle karaciğer yetmezliği olan hastalarda tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.3 ve 5.2). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda VOKANAMET ile klinik deneyim mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

VOKANAMET'in 18 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 6.1);
- Herhangi bir tip akut metabolik asidoz (laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz, gibi);
- Diyabetik prekoma;
- Şiddetli böbrek yetmezliği (GFR < 30mL/dk) (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4);
- Dehidrasyon, şiddetli enfeksiyon, şok gibi böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeli olan akut durumlar (bkz. bölüm 4.4);
- Kalp ya da solunum yetmezliği, yakın dönemde miyokard enfarktüsü, şok gibi doku hipoksisine neden olabilecek akut ya da kronik hastalık;
- Karaciğer yetmezliği, akut alkol intoksikasyonu, alkolizm (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

VOKANAMET, tip 1 diyabet hastalarında araştırılmamıştır ve dolayısıyla bu hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Laktik asidoz

Çok nadir ancak ciddi bir metabolik komplikasyon olan laktik asidoz, en sık olarak böbrek fonksiyonunun akut kötüleşmesi, kardiyorespiratuvar hastalık veya sepsis durumunda meydana gelir. Metformin birikimi böbrek fonksiyonunun akut kötüleşmesi durumunda ortaya çıkar ve laktik asidoz riskini artırır.

Dehidrasyon durumunda (şiddetli diyare veya kusma, ateş ya da azalmış sıvı alımı), VOKANAMET tedavisi geçici olarak bırakılmalıdır ve bir sağlık uzmanı ile iletişime geçilmesi tavsiye edilir.

VOKANAMET ile tedavi edilen gönüllülerde, böbrek fonksiyonunu akut olarak bozabilecek tıbbi ürünler (antihipertansifler, diüretikler ve NSAİİ'ler) ile tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır. Laktik asidoza yönelik diğer risk faktörleri laktik asidoza yol açabilecek tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımının yanı sıra aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği, yeterince kontrol altına alınamayan diyabet, ketoz, uzamış açlık ve hipoksi ile ilişkili durumlardır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5).

Hastalar ve/veya bakımverenler laktik asidoz riski ile ilgili bilgilendirilmelidir. Laktik asidoz; asidotik dispne, karın ağrısı, kas krampları, asteni ve komanın izlediği hipotermi ile karakterize edilmektedir. Şüpheli semptomlar olduğu takdirde, hasta VOKANAMET almayı bırakmalı ve acil tıbbi yardım almalıdır. Tanısal laboratuvar bulguları; azalmış kan pH değeri (< 7,35), artmış plazma laktat düzeyleri (> 5 mmol/L) ve artmış anyon açıklığı ve laktat/piruvat oranıdır.

Karın ağrısı gibi sindirim sistemi bozukluklarıyla seyreden kas krampları ve aşırı halsizlik gibi spesifik olmayan belirtiler görüldüğü takdirde, laktik asidoz riski düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyonu

Tedaviye başlamadan önce ve sonrasında düzenli olarak GFR değerlendirilmesi gerçekleştirilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Yaşlı hastalarda azalmış böbrek fonksiyonu sık olarak görülür ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonunun bozulduğu durumlarda; örneğin, antihipertansif ya da diüretik tedavisine veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile tedaviye başlanırken, özellikle dikkatli olunmalıdır.

Kanagliflozin etkililiği, böbrek fonksiyonuna bağlıdır ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda etkililik azalırken, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda büyük ihtimalle etkililik mevcut değildir (bkz. bölüm 4.2).

GFR değeri < 60 mL/dk olan hastalarda, özellikle 300 mg'lık doz ile hacim deplesyonu ile ilgili advers reaksiyonların (örn. postural baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon) daha yüksek bir insidansı bildirilmiştir. Ayrıca, bu hastalarda daha fazla potasyum yüksekliği olayı ve serum kreatinin ve kan üre azotu (BUN) düzeylerinde daha büyük artışlar rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Dolayısıyla, GFR değeri < 60 mL/dk olan hastalarda kanagliflozin dozu günde 100 mg ile sınırlandırılmalı ve orta dereceli veya şiddetli böbrek bozukluğu (devamlı olarak GFR < 45

mL/dk, bkz. bölüm 4.2) olan hastalarda kanagliflozin kullanılmamalıdır. Kanagliflozin şiddetli böbrek yetmezliği (GFR < 30 mL/dk) veya Son Evre Böbrek Hastalığı (SEBH) olan hastalarda incelenmemiştir.

İyot içeren kontrast madde uygulaması

İyot içeren kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması, kontrast kaynaklı nefropatiye yol açarak, metformin birikimine ve laktik asidoza yönelik artmış riske neden olabilir. VOKANAMET, görüntüleme işleminden önce veya görüntüleme işlemi sırasında kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonunun değerlendirilip, stabil bulunmasını takiben başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

Cerrahi

VOKANAMET metformin içerdiğinden, genel, spinal ya da epidural anestezi altında cerrahi uygulanacağı zaman kesilmelidir. Cerrahiden ya da oral beslenmeye yeniden başladıktan en erken 48 saat sonra ve ancak böbrek fonksiyonunun değerlendirilip, stabil bulunmasını takiben başlanabilir.

Hacim depleasyonu ile ilgili advers reaksiyonlara yönelik risk altındaki hastalarda kullanım

Etki mekanizmasına bağlı olarak kanagliflozin, üriner glukoz atılımını (UGE) artırarak ozmotik diürezisi artırır; bu da, intravasküler hacmi ve kan basıncını azaltabilir (bkz. bölüm 5.1). Kanagliflozin ile yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, hacim depleasyonu ile ilgili advers reaksiyonlarda artış (örn., postural baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon veya hipotansiyon) günlük 300 mg kanagliflozin dozunda daha sık gözlenmiş ve bunlar en sık olarak ilk üç ay içerisinde meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Kanagliflozinin kan basıncında yol açtığı düşüşün risk teşkil edebileceği, bilinen kardiyoasküler hastalığı olan hastalar, hipotansiyon öyküsü olan ve antihipertansif tedavi almakta olan hastalar, diüretik almakta olan hastalar veya yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Hacim depleasyonu nedeniyle, kanagliflozin tedavisine başlandıktan sonra ilk 6 hafta içinde GFR'de genel olarak küçük azalmalar görülmüştür. Yukarıda tanımlandığı gibi, intravasküler hacimde daha büyük azalmalara duyarlı olan hastalarda GFR'de daha sonra düzelen ve nadir olarak kanagliflozin tedavisinin kesilmesini gerektiren daha büyük azalmalar ($> \%30$) görülmüştür (bkz. bölüm 4.8).

Hastalara hacim depleasyonu semptomlarını bildirmeleri söylenmelidir. Loop diüretikleri alan (bkz. bölüm 4.5) ya da hacim depleasyonu yaşayan hastalarda (örn., gastrointestinal sistem hastalığı gibi akut hastalık nedeniyle) kanagliflozin kullanımı önerilmemektedir.

VOKANAMET alan hastalar için, hacim depleasyonuna yol açabilecek araya giren hastalıklar (gastrointestinal sistem hastalığı gibi) görüldüğü takdirde, hacim durumu (örn. fizik muayene, kan basıncı ölçümleri ve böbrek fonksiyon testleri dahil laboratuvar testleri) ve serum elektrolitlerinin dikkatlice izlenmesi önerilmektedir. VOKANAMET tedavisi alırken hacim depleasyonu gelişen hastalar için bu durum düzeltilene dek VOKANAMET ile tedavinin geçici olarak kesilmesi düşünülebilir. Tedavi kesildiği takdirde, glukoz takibinin daha sık olarak yapılmasına dikkat edilmelidir.

Diyabetik ketoasidoz

Kanagliflozin dahil SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda yaşamı tehdit eden ve ölümcül vakaları içeren nadir diyabetik ketoasidoz (DKA) vakaları bildirilmiştir. Birkaç olguda, 14 mmol/L'nin (250 mg/dl) altında yalnızca orta dereceli artmış kan glukoz değerleri ile hastalığın

prezentasyonu atipiktir. DKA'nın daha yüksek kanagliflozin dozlarıyla görülme olasılığının daha yüksek olup olmadığı bilinmemektedir.

Bulantı, kusma, anoreksi, karın ağrısı, aşırı susuzluk, nefes alma güçlüğü, konfüzyon, olağandışı yorgunluk ya da uykusuzluk gibi spesifik olmayan semptomların görülmesi halinde, diyabetik ketoasidoz riski düşünülmelidir. Bu semptomlar görüldüğü takdirde, kan glukoz düzeyine bakılmaksızın hastalar derhal ketoasidoz için değerlendirilmelidir.

DKA şüphesi olan ya da tanısı koyulan hastalarda VOKANAMET ile tedavi derhal bırakılmalıdır. Majör cerrahi prosedürler ya da akut ciddi tıbbi hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda tedavi kesilmelidir. Her iki durumda da, hastanın durumu stabilize olduktan sonra VOKANAMET ile tedaviye yeniden başlanabilir.

VOKANAMET ile tedaviye başlamadan önce, hasta öyküsündeki ketoasidoza yatkınlık oluşturacak faktörler değerlendirilmelidir.

DKA için daha yüksek risk altında olabilecek hastalar düşük beta hücre fonksiyon rezervi olan hastalar (örn., düşük C-peptid düzeyi veya yetişkinde görülen otoimmün diyabeti (LADA) olan tip 2 diyabet hastaları veya pankreatit öyküsü olan hastalar), kısıtlı gıda alımı ya da şiddetli dehidrasyona yol açan hastalıkları olan kişiler, insülin dozları azaltılan hastalar ve akut tıbbi hastalık, cerrahi ya da alkol alımı nedeniyle insülin gereksinimleri artan hastaları içermektedir. SGLT2 inhibitörleri bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

DKA öyküsü olan hastalarda SGLT2 inhibitörü ile tedavi sırasında başka bir tetikleyici faktör belirlenip düzeltilmedikçe SGLT2 inhibitörü ile tedaviye yeniden başlanması önerilmemektedir. Kanagliflozinin tip 1 diyabet hastalarında güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmediğinden, VOKANAMET tip 1 diyabet hastalarının tedavisi için kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalarda elde edilen sınırlı veriler, tip 1 diyabet hastaları SGLT2 inhibitörleriyle tedavi edildiğinde DKA'nın daha sık olarak görüldüğünü öne sürmektedir.

Artmış hematokrit

Kanagliflozin tedavisi ile hematokrit artışı gözlemlendiğinden (bkz. bölüm 4.8), hematokrit düzeyi halihazırda yüksek olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri)

Yaşlı hastalar hacim depleksyonu için daha yüksek risk altında olabilir ve diüretikler ile tedavi edilme ve bozulmuş böbrek fonksiyonu olma olasılıkları daha yüksektir. 75 yaş ve üzeri hastalarda, kanagliflozin tedavisi ile hacim depleksyonu ile ilgili advers reaksiyonların (örn. postural baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon) daha yüksek bir insidansı bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda GFR değerinde daha büyük azalmalar rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Genital mikotik enfeksiyonlar

Artmış UGE ile sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibisyonunun etki mekanizmasına uygun olarak, kanagliflozin ile yapılan klinik çalışmalarda kadınlarda vulvovajinal kandidiyaz ve erkeklerde balanit veya balanopostit rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Genetik mikotik enfeksiyon öyküsü olan erkek ve kadın hastalarda enfeksiyon gelişme olasılığı daha yüksektir.

Balanit ya da balanopostit, büyük ölçüde sünnetsiz hastalarda görülmüştür. Nadir durumlarda, fimoz rapor edilmiş ve bazen sünnet işlemi gerçekleştirilmiştir. Genital mikotik enfeksiyonların çoğunluğu, VOKANAMET ile tedavi devam ederken bir doktor tarafından reçete edilen ya da hasta tarafından kullanılan topikal antifungal ilaçlar ile tedavi edilmiştir.

Alt ekstremite amputasyonu

Kanagliflozinin, kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan ya da yüksek KVH riski yüksek olan tip 2 diyabetli hastalarda uzun süreli, devam eden klinik çalışmalarında, kanagliflozin ile tedavi edilen hastalarda alt ekstremite amputasyonu (öncelikle ayak parmağı) vakalarında bir artış gözlenmiştir.

Altta yatan mekanizma belirlenemediği gibi, amputasyon için genel risk faktörlerinin dışındaki risk faktörleri bilinmemektedir.

Ancak, ihtiyatlı tedbir olarak, amputasyon için daha yüksek riskli hastaların dikkatli gözetimi ve hastalara rutin önleyici ayak bakımının ve yeterli nemlendirme sağlanmasının önemi hakkında tavsiyelerde bulunulması göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, alt ekstremite deri ülserleri, enfeksiyon, osteomyelit ya da kangren gibi amputasyon öncesi durumlar gelişen hastalarda VOKANAMET ile tedavinin durdurulması da göz önünde bulundurulmalıdır.

Kalp yetmezliği

New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf III ile ilgili deneyim kısıtlıdır ve kanagliflozin ile klinik çalışmalarda NYHA sınıf IV ile ilgili deneyim mevcut değildir.

İdrar laboratuvar değerlendirmeleri

Kanagliflozinin etki mekanizması nedeniyle, VOKANAMET alan hastaların idrarda glukoz testi pozitif çıkacaktır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

VOKANAMET ile farmakokinetik ilaç etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir; ancak bu tür çalışmalar iki ayrı etkin madde (kanagliflozin ve metformin) ile yapılmıştır. Kanagliflozin (günde bir kez 300 mg) ve metforminin (günde bir kez 2000 mg) birlikte uygulanması, kanagliflozin ya da metforminin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak ilgili bir etkiye neden olmamıştır.

KANAGLİFLOZİN

Farmakodinamik etkileşimler

Diüretikler

Kanagliflozin diüretiklerin etkisini ve dehidrasyon ve hipotansiyon riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.4).

Kanagliflozin, loop diüretikleri alan hastalarda önerilmemektedir.

İnsülin ve insülin salgılatıcılar

İnsülin ve sülfonilüre gibi insülin salgılatıcılar, hipoglisemiye sebep olabilir. Bu nedenle, hipoglisemi riskini azaltmak için VOKANAMET ile kombinasyon halinde kullanıldığında insülinin ya da insülin salgılatıcı ajanın daha düşük bir dozunun kullanılması gerekli olabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Farmakokinetik etkileşimler

Diğer tıbbi ürünlerin kanagliflozin üzerindeki etkileri

Kanagliflozin başlıca UDP glukuronosil transferaz 1A9 (UGT1A9) ve 2B4 (UGT2B4) aracılı glukuronid konjugasyonu ile metabolize edilir. Kanagliflozin, P-glikoprotein (P-gp) ve Meme Kanseri Direnç Proteini (BCRP) tarafından taşınır.

Enzim indükleyicileri (Sarı kantaron [*Hypericum perforatum*], rifampisin, barbituratlar, fenitoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz), azalmış kanagliflozin maruziyetine neden olabilir.

Kanagliflozin ile rifampisin (çeşitli aktif transporterler ve ilaç metabolize edici enzimlerin indükleyicisi) birlikte uygulandığında, kanagliflozinin sistemik maruziyetinde (eğri altındaki alan, EAA) %51 ve pik konsantrasyonunda (C_{maks}) %28 oranında azalma gözlenmiştir. Kanagliflozin maruziyetindeki bu azalmalar, etkinliği azaltabilir.

Bu UGT enzimleri ve transport proteinlerinin kombine bir indükleyicisi kanagliflozin ile birlikte uygulanmalı ise; kanagliflozine verilen yanıtın değerlendirilmesi için glisemik kontrolün izlenmesi uygun olacaktır. Bu UGT enzimlerinin bir indükleyicisi kanagliflozin ile birlikte uygulanmalı ise; hastalar günde iki kez 50 mg kanagliflozin dozunu halihazırda tolere ettiği ve ilave glisemik kontrole ihtiyaç duyduğu takdirde, dozun günde iki kez 150 mg içeren VOKANAMET dozuna artırılması düşünülebilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Kolestiramin, kanagliflozin maruziyetini muhtemelen azaltabilir. Emilim ile olası etkileşimi azaltmak için kanagliflozin dozlaması, bir safra asidi sekestranının uygulanmasından en az 1 saat önce ya da 4-6 saat sonra gerçekleştirilmelidir.

Etkileşim çalışmaları, kanagliflozin farmakokinetiğinin metformin, hidroklorotiyazid, oral kontraseptifler (etinil östradiol ve levonorgestrel), siklosporin ve/veya probenesid ile etkinlenmediğini öne sürmüştür.

Kanagliflozinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Digoksin

7 gün süreyle günde bir kez 300 mg kanagliflozin ile 0.5 mg tek doz ve takiben 6 gün süreyle günde 0,25 mg digoksin kombinasyonu, olasılıkla P-gp inhibisyonu nedeniyle digoksinin EAA değerinde %20 ve C_{maks} değerinde %36 oranında artışa yol açmıştır. Kanagliflozinin P-gp'yi *in vitro* inhibe ettiği gözlenmiştir. Digoksin veya diğer kardiyak glikozitler (örn. digitoksin) alan hastalar, uygun şekilde izlenmelidir.

Dabigatran

Eşzamanlı kanagliflozin (zayıf bir P-gp inhibitörü) uygulamasının dabigatran eteksilat (bir P-gp substratı) üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Dabigatran konsantrasyonları kanagliflozin varlığında artabileceğinden, dabigatran ile kanagliflozin kombinasyonu kullanıldığında hasta izlenmelidir (kanama ya da anemi semptomları).

Simvastatin

6 gün süreyle günde bir kez 300 mg kanagliflozin ile 40 mg tek doz simvastatin (CYP3A4 substratı), simvastatinin EAA değerinde %12 ve C_{maks} değerinde %9 oranında ve simvastatin asidin EAA değerinde %18 ve C_{maks} değerinde %26 oranında bir artışa yol açmıştır. Simvastatin ve simvastatin asit maruziyetlerindeki artışlar, klinik olarak ilgili kabul edilmemiştir.

BCRP'nin kanagliflozin tarafından inhibisyonu intestinal düzeyde ekarte edilemez ve dolayısıyla BCRP tarafından taşınan tıbbi ürünler (örn. rosuvastatin gibi bazı statinler ve bazı kanser ilaçları) için artmış maruziyet meydana gelebilir.

Etkileşim çalışmalarında, kararlı durumda kanagliflozin; metformin, oral kontraseptifler (etinil östradiol ve levonorgestrol), glibenklamid, parasetamol, hidroklorotiyazid ya da varfarinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak ilgili bir etki göstermemiştir.

İlaç/laboratuvar test etkileşimi

1,5-AG miktar tayini

Kanagliflozin ile üriner glukoz atılımında görülen artışlar, glisemik kontrol değerlendirilirken 1,5-anhidroglusitol (1,5-AG) düzeylerini yanlış olarak azaltabilir ve 1,5-AG ölçümlerini güvenilmez

hale getirebilir. Dolayısıyla, VOKANAMET kullanan hastalarda glisemik kontrol değerlendirmesi için 1,5-AG testleri kullanılmamalıdır. Daha fazla ayrıntı için, 1,5-AG testinin birebir üreticisi ile temas kurulması önerilir.

METFORMİN

Tavsiye edilmeyen birlikte kullanımlar

Alkol

Alkol intoksikasyonu, VOKANAMETİN metformin etkin maddesi nedeniyle artmış laktik asidoz riski (özellikle açlık, kötü beslenme ya da karaciğer yetmezliği durumlarında) ile ilişkilidir (bkz. bölüm 4.4). Alkol ve alkol içeren tıbbi ürünlerin tüketiminden kaçınılmalıdır.

İyot içeren kontrast maddeler

Radyoloji çalışmalarında iyot içeren kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması, böbrek yetmezliğine yol açarak metformin birikimine ve laktik asidoz riskine neden olabilir. Dolayısıyla, VOKANAMET, görüntüleme işleminden önce veya görüntüleme işlemi sırasında kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonunun değerlendirilip, stabil bulunmasını takiben başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Katyonik tıbbi ürünler

Renal tübüler sekresyon yoluyla atılan katyonik ilaçlar (örn., simetidin), ortak renal tübüler transport sistemleri için rekabet ederek metformin ile etkileşime girebilir. Yedi normal sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışma, günde iki kez 400 mg olarak uygulanan simetidin metforminin EAA değerini %50 ve C_{maks} değerini %81 oranında artırdığını göstermiştir. Dolayısıyla, renal tübüler sekresyon yoluyla atılan katyonik ilaçlar birlikte uygulanırken glisemik kontrolün yakın takibi, tavsiye edilen pozoloji dahilinde doz ayarlaması ve diyabetik tedavideki değişiklikler düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

Kullanım önlemleri gerektiren kombinasyonlar

Bazı tıbbi ürünler (örn. selektif siklo-oksijenaz (COX) II inhibitörleri dâhil NSAİİ'ler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve başta loop diüretikleri olmak üzere diüretikler) böbrek fonksiyonunu kötü etkileyebilir, bu da laktik asidoz riskini artırabilir. VOKANAMET ile kombinasyon halinde bu ürünlere başlanırken ya da bu ürünler kullanılırken, böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gerekmektedir.

Glukokortikoidler (sistemik ve lokal yollardan verilen), beta-2-agonistler ve diüretikler içsel hiperglisemik etkinliğe sahiptir. Bu ilaçlar ile özellikle tedavinin başlangıcında hastalar daha fazla bilgilendirilmeli ve kan glukozu daha sık olarak izlenmelidir. Gerekli ise, başka bir tıbbi ürün ile tedavi sırasında ve tedaviye son verildiğinde glukoz azaltıcı tıbbi ürünlerin dozu ayarlanmalıdır. Renal fonksiyonu azaltma potansiyeli nedeniyle diüretikler (özellikle loop diüretikleri) metformin ile ilgili laktik asidoz riskini artırabilir.

4.6 Fertilite, gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Tek başına kanagliflozinin ya da VOKANAMET'in gebelerde kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlardaki çalışmalarda kanagliflozin ile üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3).

Gebe kadınlarda metformin kullanımına ilişkin sınırlı veriler, konjenital malformasyona yönelik artmış bir risk göstermemiştir. Hayvanlardaki metformin çalışmalarında, gebelik, embriyonal veya fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim ile ilgili olarak zararlı etkiler olduğuna işaret edilmemektedir (bakınız bölüm 5.3).

VOKANAMET gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebelikten şüphelenildiğinde, VOKANAMET ile tedaviye son verilmelidir.

Laktasyon dönemi

VOKANAMET'in kombine etkin maddeleri ile emziren hayvanlarda çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Kanagliflozin ve/veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Hayvanlarda mevcut olan farmakodinamik/toksikolojik veriler, kanagliflozine maruz kalan sütle beslenen yavru ve genç sığanlardaki farmakolojik aracılı etkilerin yanı sıra kanagliflozin ve metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Metformin küçük miktarlarda anne sütüne geçer. Yenidoğanlar ve bebeklere yönelik risk ekarte edilemez. Emzirme sırasında VOKANAMET kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

VOKANAMET'in fertilité üzerindeki etkisine ilişkin çalışma yapılmamıştır. Hayvanlardaki çalışmalarda kanagliflozin veya metforminin fertilité üzerinde etkileri gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VOKANAMET, araç ve makine kullanımını hiç etkilemez veya önemsiz düzeyde etkiler. Bununla beraber hastalar, VOKANAMET insülin veya insülin salgılatıcı ajana ek tedavi olarak kullanıldığında hipoglisemi riskine ve postural baş dönmesi gibi hacim deplesyonu ile ilgili advers reaksiyonlara yönelik yüksek riske karşı uyarılmalıdır (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

KANAGLİFLOZİN

Güvenlilik profilinin özeti

Kanagliflozin güvenliliği, metformin ile kombinasyon halinde kanagliflozin ile tedavi edilen 5,151 hasta dahil 10,285 tip 2 diyabetli hastada değerlendirilmiştir. Ayrıca, 279 hastada günde iki kez dozlama ile (metformin 500 mg ile ek tedavi olarak kanagliflozin 50 mg veya 150 mg) 18 haftalık çift kör plasebo kontrollü faz 2 çalışma gerçekleştirilmiş ve bu çalışmada 186 hasta metformin ile ek tedavi olarak kanagliflozin ile tedavi edilmiştir.

26 haftalık plasebo kontrollü dört klinik çalışmanın (monoterapi ve metformin ile ek tedavi, metformin ve bir sülfonilüre, ve metformin ve pioglitazon) birleşik analizinde (N = 2,313) primer güvenlilik ve tolere edilebilirlik değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. Tedavi sırasında

en yaygın şekilde rapor edilen advers reaksiyonlar hipoglisemi (insülin veya bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde), vulvovajinal kandidiyaz, idrar yolu enfeksiyonu ve poliüri veya pollakiüridir (idrar sıklığı). Bu çalışmalarda, kanagliflozin ile tedavi edilen tüm hastaların \geq %0,5'inin tedaviyi bırakmasına yol açan advers reaksiyonlar vulvovajinal kandidiyaz (kadın hastaların %0,7'si) ve balanit ya da balanopostittir (erkek hastaların %0,5'i). Advers reaksiyonları belirlemek amacıyla, rapor edilen advers olayları değerlendirmek için tüm kanagliflozin programı (plasebo ve aktif kontrollü çalışmalar) genelindeki verilerle yapılan ek güvenlilik analizleri (uzun dönemli veriler dahil) yürütülmüştür (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Advers reaksiyonların tablosal listesi

Tablo 1'de belirtilen advers reaksiyonlar, 26 haftalık plasebo kontrollü dört çalışmanın (n = 2,313) birleşik analizine dayanmaktadır. Ayrıca kanagliflozinin dünya çapında pazarlama sonrası kullanımında rapor edilen advers reaksiyonlar da bu tabloda yer almaktadır. Aşağıda sıralanan advers reaksiyonlar, sıklık ve sistem organ sınıfına (SOC) göre sınıflandırılır. Sıklık kategorileri aşağıdaki düzene göre tanımlanır: çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın değil (\geq 1/1,000 ila $<$ 1/100); seyrek (\geq 1/10,000 ila $<$ 1/1,000); çok seyrek ($<$ 1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Plasebo kontrollü çalışmalarda^a ve pazarlama sonrası deneyimlerde rapor edilen advers reaksiyonların tablo listesi (MedDRA)

Sistem organ sınıfı Sıklık	Advers reaksiyon
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Seyrek	Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın	İnsülin veya sülfonilüre ile kombinasyon halinde hipoglisemi
Yaygın olmayan	Dehidrasyon*
Seyrek	Diyabetik ketoasidoz**
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	Postural baş dönmesi*, Senkop*
Vasküler hastalıklar	
Yaygın olmayan	Hipotansiyon*, Ortostatik hipotansiyon*
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın	Konstipasyon, Susuzluk ^b , Bulantı
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları	
Yaygın olmayan	Döküntü ^c , Ürtiker
Seyrek	Anjiyoödem ^d
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	
Yaygın olmayan	Kemik kırığı ^e
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın	Poliüri veya Pollakiüri ^f , İdrar yolu enfeksiyonu (pazarlama sonrası deneyimde piyelonefrit veya ürosepsis rapor edilmiştir)
Yaygın olmayan	Böbrek yetmezliği (en çok hacim depleasyonu bağlamında)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Çok yaygın	Vulvovajinal kandidiyaz ^{***g}
Yaygın	Balanit veya balanopostit ^{**h}
Araştırmalar	
Yaygın	Dislipidemi ⁱ , Artmış hematokrit düzeyi ^{**j}
Yaygın olmayan	Artmış kan kreatinin düzeyi ^{**k} , Artmış kan üre düzeyi ^{**l} , Artmış kan potasyum düzeyi ^{**m} , Artmış kan fosfat düzeyi ⁿ
Cerrahi ve tıbbi prosedürler	
Yaygın olmayan	Özellikle kalp hastalığı riski yüksek olan hastalarda alt ekstremitte amputasyonları (genellikle ayak parmağı)

* Hacim depleasyonu ile ilişkili; bkz. bölüm 4.4.

** Bkz. bölüm 4.4.

- a. Her bir pivot çalışmanın (orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalar, daha yaşlı hastalar [≥ 55 yaş ila ≤ 80 yaş], artmış KV riski olan hastalarda yürütülen çalışmalar dahil) güvenilirlik verisi profilleri genel olarak bu tabloda belirtilen advers reaksiyonlar ile uyumludur.
- b. Susuzluk; susuzluk, ağız kuruluğu ve polidipsi terimlerini içermektedir.
- c. Döküntü; eritematöz döküntü, yaygın döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü, püstüler döküntü ve veziküler döküntü terimlerini içermektedir.
- d. Kanagliflozin ile elde edilen pazarlama sonrası deneyime dayalı.
- e. Kemik kırığı, plasebo ile %0,3'e kıyasla kanagliflozin 100 mg ile hastaların %0,7'sinde ve 300 mg ile hastaların %0,6'sında rapor edilmiştir. İlave bilgi için aşağıdaki kemik iliği bölümüne bakınız.
- f. Poliüri veya pollakiüri; poliüri, pollakiüri, idrar aciliyeti, noktüri ve artmış idrar çıkışı terimlerini içermektedir.
- g. Vulvovajinal kandidiyaz; vulvovajinal kandidiyaz, vulvovajinal mikotik enfeksiyon, vulvovajinit, vajinal enfeksiyon, vulvit ve genital fungal enfeksiyon terimlerini içermektedir.
- h. Balanit veya balanopostit; balanit, balanopostit, balanit kandida ve genital fungal enfeksiyon terimlerini içermektedir.
- i. Başlangıca göre ortalama yüzde artışlar; kanagliflozin 100 mg ve 300 mg vs. plasebo için sırasıyla %3,4 ve %5,2 vs. %0,9 kolesterol; %9,4 ve %10,3 vs. %4,0 HDL kolesterol; %5,7 ve %9,3 vs. %1,3 LDL kolesterol; %2,2 ve %4,4 vs. %0,7 non-HDL kolesterol; %2,4 ve %0,0 vs. %7,6 trigliseridler.
- j. Hematokrit düzeyinde başlangıca göre ortalama değişimler, plasebo için %0,0'a kıyasla kanagliflozin 100 mg için %2,4 ve 300 mg için %2,5'tir.
- k. Kreatinin düzeyinde başlangıca göre ortalama yüzde değişimler, plasebo için %1,5'e kıyasla kanagliflozin 100 mg için %2,8 ve 300 mg için %4,0'dır.
- l. Kan üre azotu düzeyinde başlangıca göre ortalama yüzde değişimler, plasebo için %2,7'ye kıyasla kanagliflozin 100 mg için %17,1 ve 300 mg için %18,0'dır.
- m. Kan potasyum düzeyinde başlangıca göre ortalama yüzde değişimler, plasebo için %0,6'ya kıyasla kanagliflozin 100 mg için %0,5 ve 300 mg için %1,0'dır.
- n. Serum fosfat düzeyinde başlangıca göre ortalama yüzde değişimler, plasebo için %1,5'e kıyasla kanagliflozin 100 mg için %3,6 ve 300 mg için %5,1'dir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Hacim depleasyonu ile ilgili advers reaksiyonlar

Dört 26 haftalık, plasebo kontrollü çalışmanın birleşik analizinde, hacim depleasyonu ile ilgili tüm advers reaksiyonların (örn. postural baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon, dehidrasyon ve senkop) insidansı; günde bir kez 100 mg kanagliflozin için %1,2, günde bir kez 300 mg kanagliflozin için %1,3 ve plasebo için %1,1'dir. İki aktif kontrollü çalışmada, kanagliflozin tedavisi ile görülen insidans komparatör ilaçlarınkine benzerdir.

Genel olarak daha yaşlı olan ve daha yüksek diyabet komplikasyon oranına sahip hastaların yer aldığı özel kardiyovasküler çalışmada, hacim depleasyonu ile ilgili advers reaksiyonların insidansı günde bir kez 100 mg kanagliflozin ile %2,8, günde bir kez 300 mg kanagliflozin ile %4,6 ve plasebo ile %1,9'dur.

Bu advers reaksiyonlara yönelik risk faktörlerini değerlendirmek için, her iki kanagliflozin dozunu içeren sekiz kontrollü faz 3 çalışmasında yer alan hastaların daha büyük bir birleşik analizi (N=9,439) yürütülmüştür. Bu birleşik analizde, loop diüretikleri alan hastalar, başlangıçtaki GFR değeri 30 mL/dk ila < 60 mL/dk olan hastalar ve ≥ 75 yaş hastalarda genel olarak bu advers reaksiyonlar daha yüksek insidanslarda görülmüştür. Loop diüretikleri alan hastalar için insidanslar; kontrol grubunda %4,7'ye kıyasla günde bir kez 100 mg kanagliflozin ile %3,2 ve günde bir kez 300 mg kanagliflozin ile %8,8'dir. Başlangıçta GFR değeri 30 mL/dk ila < 60 mL/dk veya CrCl değeri 30 ila < 60 mL/dk olan hastalar için insidanslar, kontrol grubunda %2,6'ya kıyasla günde bir kez 100 mg kanagliflozin ile %4,8 ve günde bir kez 300 mg kanagliflozin ile %8,1'dir. ≥ 75 yaş hastalarda için insidanslar; kontrol grubunda %2,6'ya kıyasla günde bir kez 100 mg kanagliflozin ile %4,9 ve günde bir kez 300 mg kanagliflozin ile %8,7' (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Özel kardiyovasküler çalışmada ve daha büyük birleşik analizde, hacim depleasyonu ile ilgili advers reaksiyonlar ve hacim depleasyonu ile ilgili ciddi advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakma oranları kanagliflozin ile artış göstermemiştir.

İnsülin veya insülin salgılatıcılar ile ek tedavide hipoglisemi

Monoterapi ya da metformine ek olarak kullanıldığında, plasebo dahil tedavi grupları arasında hipoglisemi sıklığı düşüktür (yaklaşık %4). Kanagliflozin insülin tedavisine eklendiğinde, günde bir kez 100 mg kanagliflozin ile tedavi edilen hastaların %49,3'ü, günde bir kez 300 mg kanagliflozin ile tedavi edilen hastaların %48,2'si ve plasebo tedavisi alan hastaların %36,8'inde hipoglisemi gözlenmiş ve günde bir kez 100 mg kanagliflozin ile tedavi edilen hastaların %1,8'i, günde bir kez 300 mg kanagliflozin ile tedavi edilen hastaların %2,7'si ve plasebo tedavisi alan hastaların %2,5'inde şiddetli hipoglisemi meydana gelmiştir. Kanagliflozin sülfonilüre tedavisine eklendiğinde, günde bir kez 100 mg kanagliflozin ile tedavi edilen hastaların %4,1'i, günde bir kez 300 mg kanagliflozin ile tedavi edilen hastaların %12,5'i ve plasebo tedavisi alan hastaların %5,8'inde hipoglisemi gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

Genital mikotik enfeksiyonlar

Vulvovajinal kandidiyaz (vulvovajinit ve vulvovajinal mikotik enfeksiyon dahil), plasebo tedavisi alan kadın hastaların %3,2'sine kıyasla günde bir kez 100 mg kanagliflozin ile tedavi edilen kadın hastaların %10,4'ü ve günde bir kez 300 mg kanagliflozin ile tedavi edilen kadın hastaların %11,4'ünde rapor edilmiştir. Çoğu vulvovajinal kandidiyaz vakası, kanagliflozin ile tedavinin ilk dört ayında bildirilmiştir. Kanagliflozin alan kadın hastaların %2,3'ü birden fazla enfeksiyon yaşamıştır. Genel olarak, tüm kadın hastaların %0,7'si vulvovajinal kandidiyaz

nedeniyle kanagliflozin tedavisini bırakmıştı (bkz. bölüm 4.4).

Kandidal balanit veya balanopostit, plasebo tedavisi alan erkek hastaların %0,6'sına kıyasla günde bir kez 100 mg kanagliflozin ile tedavi edilen kadın hastaların %4,2'si ve günde bir kez 300 mg kanagliflozin ile tedavi edilen erkek hastaların %3,7'sinde rapor edilmiştir. Kanagliflozin alan erkek hastaların %0,9'u birden fazla enfeksiyon yaşamıştır. Genel olarak, erkek hastaların %0,5'i kandidal balanit ya da balanopostit nedeniyle kanagliflozini bırakmıştır.

Nadir durumlarda, fimoz rapor edilmiş ve bazen sünnet işlemi gerçekleştirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

İdrar yolu enfeksiyonları

İdrar yolu enfeksiyonları, plaseboya kıyasla (%4,0) günde 100 mg kanagliflozin ve günde 300 mg kanagliflozin için daha sık rapor edilmiştir (sırasıyla %5,9 ve %4,3). Çoğu enfeksiyon, hafif ila orta şiddetli olmuş, ciddi advers reaksiyonların oluşumunda artış görülmemiştir. Gönüllüler, kanagliflozin tedavisine devam ederken standart tedavilere yanıt sergilemiştir.

Kemik kırığı

Kardiyovasküler hastalık riski taşıyan veya hastası olan 4,327 gönüllünün katıldığı kardiyovasküler çalışmada, 100 mg kanagliflozin, 300 mg kanagliflozin ve plasebo tedavilerinden sonra kemik kırılma oranının 100 maruziyet hasta yılında 1,6, 1,6 ve 1,1 olduğu ve ilk kırılmanın tedavinin ilk 26 haftası içerisinde gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Yaklaşık 5,800 genel diyabet popülasyonunu içeren diğer tip 2 diyabet çalışmalarında kontrole göre kırık riskinde herhangi bir fark gözlenmemiştir. 104 haftalık tedaviden sonra kanagliflozinin kemik mineral yoğunluğunu olumsuz yönde etkilemediği görülmüştür.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri)

Sekiz plasebo kontrollü ve aktif kontrollü çalışmanın birleşik analizinde, kanagliflozinin geriyatrik hastalardaki güvenilirlik profili daha genç hastalardaki güvenilirlik profili ile genel olarak uyumludur. Hacim depresyonu ile ilgili advers olayların (postural baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon gibi) insidansı 75 yaş ve üzeri hastalarda daha yüksek olup; bu insidansların günde bir kez 100 mg kanagliflozin grubunda %4,9, günde bir kez 300 mg kanagliflozin grubunda %8,7 ve kontrol grubunda %2,6 olduğu görülmüştür. GFR değerinde, kontrol grubuna (%-3,0) kıyasla kanagliflozin 100 mg ve 300 mg (%-3,6 ve %-5,2) ile azalmalar rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Metformin

Metformin alan hastalarda rapor edilen ve kanagliflozin alan hastalarda gözlenmeyen advers reaksiyonlar, Sistem organ sınıfı ve sıklık kategorisine göre Tablo 2'de sunulmaktadır. Sıklık kategorileri, metformin Kısa Ürün Bilgisi'nden alınan bilgilere dayanmaktadır.

Tablo 2: Klinik veriler ve pazarlama sonrası verilerde tespit edilen metformin ile ilgili advers reaksiyonların sıklığı

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon
Sıklık	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	
Çok seyrek	Laktik asidoz, B ₁₂ vitamini eksikliği ^a
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Tat bozukluğu

Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Gastrointestinal semptomlar ^b
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları	
Çok seyrek	Eritem, Prurit, Ürtiker
Hepatobiliyer bozukluklar	
Çok seyrek	Anormal karaciğer fonksiyon testi, Hepatit

- Metformin ile uzun dönem tedavi, çok nadir olarak klinik açıdan anlamlı B₁₂ vitamini eksikliğine (örn. megaloblastik anemi) yol açabilen B₁₂ vitamini emiliminde bir azalma ile ilişkili olmuştur.
- Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı ve iştah kaybı gibi gastrointestinal semptomlar en sık olarak tedaviye başlanırken görülür ve çoğu olguda kendiliğinden düzelir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı

Kanagliflozin

Sağlıklı gönüllülerde 1600 mg'a kadar tek kanagliflozin dozları ve tip 2 diyabet hastalarında 12 hafta süreyle günde iki kez 300 mg kanagliflozin genel olarak iyi tolere edilmiştir.

Metformin

85 g'a kadar metformin hidroklorür dozlarıyla hipoglisemi görülmemiş ancak bu şartlarda laktik asidoz meydana gelmiştir. Yüksek metformin doz aşımı ya da eşzamanlı riskler laktif asidoza yol açabilir. Laktik asidoz bir tıbbi acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir. Laktat ve metformini uzaklaştırmak için en etkili yöntem hemodiyalizdir.

Tedavi

VOKANAMET doz aşımı durumunda, genel destekleyici önlemlerin uygulanması (örneğin, emilmeyen maddenin sindirim sisteminden çıkartılması), klinik takibin gerçekleştirilmesi ve hastanın klinik durumunun gerektirdiği şekilde klinik önlemlerin başlatılması makul olacaktır. Laktat ve metformini uzaklaştırmak için en etkili yöntem hemodiyalizdir. Kanagliflozin 4 saatlik hemodiyaliz seansında önemsiz miktarda giderilmiştir. Kanagliflozinin peritoneal diyaliz ile diyaliz edilmesi beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, oral kan glukozu düşürücüler, sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri.

ATC kodu: A10BD16.

Etki mekanizması

VOKANAMET, tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolü geliştirmek için farklı ve

tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip iki oral glukoz düşürücü ilacı bir araya getirir: SGLT2 transporter inhibitörü olan kanagliflozin ve biguanid sınıfına ait metformin hidroklorür.

KANAGLİFLOZİN

Proksimal renal tübüllerde eksprese edilen SGLT2 transporter, tübüler lümeninden filtrelenmiş glukozun reabsorpsiyonunun çoğunluğundan sorumludur. Diyabet hastalarında, kalıcı kan glukoz konsantrasyonları yüksekliğine neden olabilecek olan renal glukoz reabsorpsiyon yüksekliği olduğu gösterilmiştir. Kanagliflozin, oral olarak aktif bir SGLT2 inhibitörüdür.

Kanagliflozin SGLT2'yi inhibe ederek filtrelenmiş glukozun reabsorpsiyonunu azaltır ve renal glukoz eşliğini (RT_G) düşürür, böylece tip 2 diyabet hastalarında UGE'yi artırarak, bu insülden bağımsız mekanizma sayesinde yüksek plazma glukoz konsantrasyonlarını azaltır. SGLT2 inhibisyonu ile artan UGE, ozmotik diürece yol açar, diüretik etki sistolik kan basıncında azalmaya neden olur; tip 2 diyabet hastalarına yönelik çalışmalarda gösterildiği gibi UGE'deki artış kalori kaybına neden olur ve dolayısıyla vücut ağırlığında da azalmaya yol açabilir.

Kanagliflozinin doğrudan plazma glukozunu azaltarak UGE'yi artırma etkisi insülden bağımsızdır. Kanagliflozin ile yapılan çalışmalarda, beta hücre fonksiyonu için homeostaz model değerlendirmesinde (HOMA beta hücre) gelişme ve karışık yemek testine gelişmiş beta hücre insülin sekresyon yanıtı gözlenmiştir.

Faz 3 çalışmalarda, günde bir kez 300 mg kanagliflozinin yemeklerden önce uygulanması postprandial glukoz sapmasında günde bir kez 100 mg ile gözlenenden daha büyük bir azalma sağlamıştır. 300 mg kanagliflozin dozunda gözlenen bu etki, kısmen ilaç emiliminden önce bağırsak lümenindeki geçici olarak yüksek kanagliflozin konsantrasyonları ile ilişkili lokal intestinal SGLT1 (önemli bir intestinal glukoz transporteri) inhibisyonundan kaynaklanabilir (kanagliflozin, düşük potensli bir SGLT1 transporter inhibitörüdür). Yapılan çalışmalar, kanagliflozin ile glukoz malabsorpsiyonu göstermemiştir.

METFORMİN

Metformin, hem bazal hem postprandial plazma glukozunu azaltan antihyperglisemik etkilere sahip bir biguaniddir. İnsülin sekresyonunu stimüle etmez ve dolayısıyla hipoglisemi üretmez.

Metformin üç mekanizma aracılığıyla etkisini gösterebilir:

- glukoneojenezi ve glikojenozu inhibe ederek hepatik glukoz üretiminin azaltılması
- kaslarda, insülin hassasiyetini artırarak periferik glukoz alımı ve kullanımının geliştirilmesi
- ve intestinal glukoz absorpsiyonunun gecikmesi.

Metformin, glikojen sentezi üzerinde etki göstererek intraselüler glikojen sentezini stimüle eder. Metformin, membran glukoz transporterler GLUT-1 ve GLUT-4'ün taşıma kapasitesini artırır.

İnsanlarda, glisemi üzerindeki bu etkiden bağımsız olarak metformin lipid metabolizması üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Bu, kontrollü, orta ya da uzun dönemli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: metformin total kolesterol, LDL-C ve trigliserid düzeylerini azaltır.

Kanagliflozinin farmakodinamik etkileri

Tip 2 diyabetli hastalara tek ve çoklu oral dozlarda kanagliflozin uygulandığında, RT_G değerinde doza bağlı azalmalar ve UGE'de artışlar gözlenmiştir. Faz 1 çalışmalarda, tip 2

diyabetli hastalarda günlük 300 mg doz ile 24 saatlik ortalama RT_G değerinin yaklaşık 13 mmol/L RT_G değerinden başlanarak yaklaşık 4 mmol/L ile 5 mmol/L'ye maksimum supresyonu görülmüş ve bu tedaviye bağlı hipoglisemi için düşük risk olduğunu öne sürmüştür. Faz 1 çalışmalarında günde bir kez 100 mg ya da 300 mg kanagliflozin ile tedavi edilen (77 g/gün ile 119 g/gün) tip 2 diyabetli hastalarda RT_G değerindeki azalmalar UGE artışına yol açmıştır; gözlenen UGE, günde 308 kcal ile 476 kcal kalori kaybı anlamına gelir. Tip 2 diyabetli hastalarda görülen RT_G azalmaları ve UGE artışları 26 haftalık dozlama dönemi boyunca sürdürülmüştür. Günlük idrar hacminde, birkaç gün dozlamadan sonra azalan orta dereceli artışlar (genellikle < 400 mL ile 500 mL) görülmüştür. Üriner ürik asit atılımı kanagliflozin ile geçici olarak artmıştır (1. gün başlangıca göre %19 oranında artmış ve 2. gün %6'ya ve 13. gün %1'e azalmıştır). Buna, serum ürik asit konsantrasyonunda yaklaşık %20 oranında sürekli bir azalma eşlik etmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Kanagliflozin ve metforminin birlikte uygulanması, tek başına ya da diğer glukoz düşürücü ilaçlarla kombinasyon halinde metformin uygulaması ile yetersiz şekilde kontrol altına alınan tip 2 diyabetli hastalarda incelenmiştir.

VOKANAMET ile klinik etkililik çalışmaları yürütülmemiştir; ancak VOKANAMET'in tek başına tabletler olarak birlikte uygulanan kanagliflozin ve metformine biyoeşdeğer olduğu sağlıklı gönüllülerde gösterilmiştir.

KANAGLİFLOZİN

Kanagliflozinin glisemik kontrol üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için, metformin ile kombinasyon halinde kanagliflozin ile tedavi edilen 5151 hasta dahil toplam 10,285 tip 2 diyabet hastası dokuz çift kör, kontrollü klinik etkililik ve güvenlilik çalışmasına katılmıştır. Kanagliflozin alan hastaların ırksal dağılımı; %72'si beyaz; %16'sı Asyalı, %4'ü siyah ve %8 diğer gruplar. Hastaların %16'sı Hispanik kökenliydi. Hastaların yaklaşık %58'i erkekti. Hastaların genel ortalama yaşı 59,6 olup (aralık 21 ile 96 yaş), 3082 hasta ≥ 65 yaşında ve 510 hasta ≥ 75 yaşında idi. Hastaların %58'inin vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m²ydi.

Plasebo kontrollü çalışmalar

Kanagliflozin metformin ile ikili tedavi, bir sülfonilüre ile ikili tedavi, metformin ve bir sülfonilüre ile üçlü tedavi, metformin ve pioglitazon ile üçlü tedavi, insülin ile ek tedavi ve monoterapi olarak araştırılmıştır (tablo 3). Genel olarak kanagliflozin, glikozile hemoglobin (HbA_{1c}), < %7 HbA_{1c} değerine ulaşan hastaların yüzdesi, açlık plazma glukozu (FPG) düzeyinde başlangıca göre değişim ve 2 saatlik postprandial glukoz (PPG) dahil glisemik kontrolde plaseboya göre klinik ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar (p < 0,001) sağlamıştır. Ayrıca, vücut ağırlığı ve sistolik kan basıncında plaseboya göre azalmalar gözlenmiştir.

Tablo 3: Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda elde edilen etkililik sonuçları^a

Metformin ile ikili tedavi (26 hafta)			
	Kanagliflozin + metformin		Plasebo + metformin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç (ortalama)	7,94	7,95	7,96
Başlangıca göre değişim (düzeltilmiş ortalama)	-0,79	-0,94	-0,17
Plaseboya göre farklılık (düzeltilmiş)	-0,62 ^b	-0,77 ^b	N/A ^c

ortalama) (%95 GA)	(-0,76; -0,48)	(-0,91; -0,64)	
< %7 HbA_{1c} değerine ulaşan hastalar (%)	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Vücut ağırlığı			
Başlangıç (ortalama), kg	88,7	85,4	86,7
Başlangıca göre % değişim (düzeltilmiş ortalama)	-3,7	-4,2	-1,2
Plaseboya göre farklılık (düzeltilmiş ortalama) (%95 GA)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Metformin ve sülfonilüre ile üçlü tedavi (26 hafta)			
	Kanagliflozin + metformin ve sülfonilüre		Plasebo + metformin ve sülfonilüre (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç (ortalama)	8,13	8,13	8,12
Başlangıca göre değişim (düzeltilmiş ortalama)	-0,85	-1,06	-0,13
Plaseboya göre farklılık (düzeltilmiş ortalama) (%95 GA)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
< %7 HbA_{1c} değerine ulaşan hastalar (%)	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Vücut ağırlığı			
Başlangıç (ortalama), kg	93,5	93,5	90,8
Başlangıca göre % değişim (düzeltilmiş ortalama)	-2,1	-2,6	-0,7
Plaseboya göre farklılık (düzeltilmiş ortalama) (%95 GA)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
İnsülin ile ek tedavi^d (18 hafta)			
	Kanagliflozin + insülin		Plasebo + insülin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç (ortalama)	8,33	8,27	8,20
Başlangıca göre değişim (düzeltilmiş ortalama)	-0,63	-0,72	0,01
Plaseboya göre farklılık (düzeltilmiş ortalama) (%95 GA)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
< %7 HbA_{1c} değerine ulaşan hastalar (%)	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Vücut ağırlığı			
Başlangıç (ortalama), kg	96,9	96,7	97,7
Başlangıca göre % değişim (düzeltilmiş ortalama)	-1,8	-2,3	0,1
Plaseboya göre farklılık (düzeltilmiş ortalama) (%97,5 GA)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

a. Glisemik kurtarma tedavisinden önce çalışmadaki son gözlem kullanılarak tedaviye niyet popülasyonu.

- b. plaseboya göre $p < 0,001$.
- c. Uygulanmamaktadır.
- d. İnsüline ek tedavi olarak kanagliflozin (başka glukoz düşürücü ilaçların varlığı ya da yokluğunda).

Yukarıda sunulan çalışmalara ek olarak, bir sülfonilüre ile yapılan 18 haftalık ikili tedavi alt çalışması ve metformin ve pioglitazon ile yapılan 26 haftalık üçlü tedavi çalışmasında gözlenen glisemik etkililik sonuçları diğer çalışmalarda gözlenen sonuçlara genel olarak benzerlik göstermiştir.

Özel bir çalışmada, metformin ile ikili tedavi olarak günde iki kez 50 mg ve 150 mg kanagliflozin uygulamasının tablo 4'te gösterildiği gibi HbA_{1c}, < %7 HbA_{1c} değerine ulaşan hastaların yüzdesi, FPG düzeyinde başlangıca göre değişim dahil glisemik kontrolde ve kilo kaybında plaseboya göre klinik ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar sağladığı gösterilmiştir.

Tablo 4: Günde iki kez kanagliflozin uygulamasının plasebo kontrollü klinik çalışmasında elde edilen etkililik sonuçları^a

	Kanagliflozin		Plasebo (N = 93)
	Günde iki kez 50 mg (N = 93)	Günde iki kez 150 mg (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç (ortalama)	7,63	7,53	7,66
Başlangıca göre değişim (düzeltilmiş ortalama)	-0,45	-0,61	-0,01
Plaseboya göre farklılık (düzeltilmiş ortalama) (%95 GA)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
< %7 HbA_{1c} değerine ulaşan hastalar (%)	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Vücut ağırlığı			
Başlangıç (ortalama), kg	90,59	90,44	90,37
Başlangıca göre % değişim (düzeltilmiş ortalama)	-2,8	-3,2	-0,6
Plaseboya göre farklılık (düzeltilmiş ortalama) (%95 GA)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

a. Çalışmadaki son gözlem kullanılarak tedaviye niyet popülasyonu.

b. plaseboya göre $p < 0,001$.

c. Uygulanmamaktadır.

d. plaseboya göre $p = 0,013$.

Aktif kontrollü çalışmalar

Kanagliflozin, metformin ile ikili tedavi olarak glimepirid ve metformin ve bir sülfonilüre ile üçlü tedavi olarak sitagliptin ile karşılaştırılmıştır (tablo 5). Metformin ile ikili tedavi olarak günde bir kez 100 mg kanagliflozin HbA_{1c} değerinde başlangıca göre glimepirid ile benzer azalmalar ve 300 mg ise glimepiride kıyasla HbA_{1c} değerinde üstün ($p < 0,05$) azalmalar sağlamış ve eşdeğerlik gösterilmiştir. Günde bir kez 100 mg kanagliflozin (%5,6) ve günde bir kez 300 mg kanagliflozin (%4,9) ile tedavi edilen hastaların glimepirid (%34,2) ile tedavi edilen gruba göre daha düşük bir oranı 52 haftalık tedavi süresince en az bir hipoglisemi atağı/olayı yaşamıştır. Günde bir kez 300 mg kanagliflozinin, metformin ve bir sülfonilüre ile üçlü tedavide 100 mg sitagliptin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, kanagliflozin HbA_{1c} değerinde eşdeğer (p

< 0,05) ve sitagliptine göre üstün ($p < 0,05$) azalma sağlamıştır. Hipoglisemi atakları/olayları insidansı, günde bir kez 300 mg kanagliflozin ile %40,7 ve 100 mg sitagliptin ile %43,2'dir. Glimepirid ve sitagliptine kıyasla vücut ağırlığında anlamlı düzelmeler ve sistolik kan basıncına azalmalar gözlenmiştir.

Tablo 5: Aktif kontrollü klinik çalışmalarda elde edilen etkililik sonuçları^a

Metformin ile ikili tedavi olarak glimepiride kıyasla (52 hafta)			
	Kanagliflozin + metformin		Glimepirid (titre edilmiş) + metformin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç (ortalama)	7,78	7,79	7,83
Başlangıca göre değişim (düzeltilmiş ortalama)	-0,82	-0,93	-0,81
Glimepiride göre farklılık (düzeltilmiş ortalama) (%95 GA)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
< %7 HbA_{1c} değerine ulaşan hastalar (%)	53,6	60,1	55,8
Vücut ağırlığı			
Başlangıç (ortalama), kg	86,8	86,6	86,6
Başlangıca göre % değişim (düzeltilmiş ortalama)	-4,2	-4,7	1,0
Glimepiride göre farklılık (düzeltilmiş ortalama) (%95 GA)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Metformin ve sülfonilüre ile üçlü tedavi olarak sitagliptine kıyasla (52 hafta)			
	Kanagliflozin 300 mg + metformin ve sülfonilüre (N = 377)		Sitagliptin 100 mg + metformin ve sülfonilüre (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç (ortalama)	8,12		8,13
Başlangıca göre değişim (düzeltilmiş ortalama)	-1,03		-0,66
Sitagliptine göre farklılık (düzeltilmiş ortalama) (%95 GA)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A
< %7 HbA_{1c} değerine ulaşan hastalar (%)	47,6		35,3
Vücut ağırlığı			
Başlangıç (ortalama), kg	87,6		89,6
Başlangıca göre % değişim (düzeltilmiş ortalama)	-2,5		0,3
Sitagliptine göre farklılık (düzeltilmiş ortalama) (%95 GA)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A

^a. Glisemik kurtarma tedavisinden önce çalışmadaki son gözlem kullanılarak tedaviye niyet

- b. popülasyonu.
- b. $p < 0,05$.
- c. Uygulanmamaktadır.
- d. $p < 0,001$.

Özel popülasyonlar

Özel popülasyonlarda (daha yaşlı hastalar ve kardiyovasküler hastalığı olan ya da KV hastalık için yüksek risk altındaki hastalar) yürütülen iki çalışmada, kanagliflozin hastanın mevcut stabil diyabet tedavisine (diyet, monoterapi ya da kombinasyon tedavisi) eklenmiştir.

Yaşlı hastalar

Mevcut diyabet tedavisi (glukoz düşürücü ilaçlar ve/veya diyet ve egzersiz) ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan ≥ 55 ila ≤ 80 yaş aralığındaki toplam 714 hasta (65 ila < 75 yaş aralığındaki 227 hasta ve 75 ila ≤ 80 yaş aralığındaki 46 hasta), 26 haftalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmaya dahil edilmiştir. HbA_{1c} değerinde, plaseboya kıyasla günde bir kez 100 mg doz ile $-0,57$ ve 300 mg ile $-0,70$ oranında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) değişimler gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

GFR değeri 45 mL/dk ila 60 mL/dk olan hastalar

Başlangıç GFR değeri 45 mL/dk ila < 60 mL/dk olan hastaların birleştirilmiş analizinde (N = 721), kanagliflozin HbA_{1c}'de plaseboya göre klinik olarak anlamlı azalma sağlamıştır (kanagliflozin 100 mg için $-0,47$ ve kanagliflozin 300 mg için $-0,52$). Başlangıç GFR değeri 45 mL/dk ila < 60 mL/dk olan ve kanagliflozin 100 mg ve 300 mg ile tedavi edilen hastalarda vücut ağırlığı yüzde değişiminde plaseboya göre $-1,8$ ve $-2,0$ oranında ortalama düzelmeler gözlenmiştir.

Başlangıç GFR değeri 45 mL/dk ila < 60 mL/dk olan hastaların çoğunluğu insülin ve/veya bir sülfonilüre ile tedavi almaktaydı (%85 [614/721]). Hipoglisemi ile ilişkili olmayan bir tıbbi ürün insülin ve/veya sülfonilüreye eklendiğinde beklenen hipoglisemi artışı ile uyumlu olarak, insülin ve/veya sülfonilüreye kanagliflozin eklendiğinde hipoglisemi atakları/olaylarında bir artış görülmüştür (bkz. bölüm 4.8).

Açlık plazma glukozu

Dört plasebo kontrollü çalışmada, monoterapi ya da bir veya iki oral glukoz düşürücü ilaç ile ek tedavi olarak kanagliflozin ile uygulanan tedavi, FPG'de başlangıca göre plasebo karşısında günde bir kez 100 mg kanagliflozin için $-1,2$ mmol/L ila $-1,9$ mmol/L ve günde bir kez 300 mg kanagliflozin için $-1,9$ mmol/L ila $-2,4$ mmol/L ortalama değişimlere neden olmuştur. Bu azalmalar tedavi dönemi boyunca ve ilk tedavi gününden sonra da maksimuma yakın olarak sürdürülmüştür.

Postprandial glukoz

Karışık yemek testi kullanılarak, monoterapi ya da bir veya iki oral glukoz düşürücü ilaç ile ek tedavi olarak uygulanan kanagliflozin, yemek öncesi glukoz konsantrasyonundaki azalmalar ve azalmış postprandial glukoz sapmaları nedeniyle, postprandial glukoz düzeyini başlangıca göre plasebo karşısında günde bir kez 100 mg kanagliflozin için $-1,5$ mmol/L ila $-2,7$ mmol/L ve günde bir kez 300 mg kanagliflozin için $-2,1$ mmol/L ila $-3,5$ mmol/L azaltmıştır.

Vücut ağırlığı

Metformin ile ikili ya da üçlü ek tedavi olarak uygulanan günde bir kez 100 mg ve 300 mg kanagliflozin, vücut ağırlığı yüzdesinde başlangıca göre 26. haftada plaseboya göre istatistiksel

olarak anlamlı azalmalara yol açmıştır. Kanagliflozinin glimepirid ve sitagliptin ile karşılaştırıldığı iki 52 haftalık aktif kontrollü çalışmada metformine ek tedavi olarak kanagliflozin için vücut ağırlığı yüzdesinde sürekli ve istatistiksel olarak anlamlı ortalama azalmaların, glimepirid ve metformin kombinasyonuna (%1,0) kıyasla günde bir kez 100 mg kanagliflozin için %-4,2 ve 300 mg için %-4,7 ve metformin ve bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde sitagliptine (%0,3) kıyasla metformin ve bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde günde bir kez 300 mg kanagliflozin için %-2,5 olduğu görülmüştür.

Metformin ile aktif kontrollü ikili tedavi çalışmasında, vücut bileşiminin değerlendirilmesi için çift enerjili X ışını densiyometri (DXA) ve abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarından geçen hasta alt grubunda (N = 208), kanagliflozin kaynaklı kilo kaybının yaklaşık üçte ikisine yağ kütlesinin kaybı ve benzer miktarlarda visceral ve abdominal derialtı yağ kaybının neden olduğu görülmüştür. Daha yaşlı hastalarda yürütülen klinik çalışmadan 211 hasta, DXA vücut bileşimi analizi kullanılarak bir vücut bileşimi alt çalışmasına katılmıştır. Bu çalışma, plaseboya göre kanagliflozin ile ilgili kilo kaybının yaklaşık üçte ikisine yağ kütlesi kaybının neden olduğunu göstermiştir. Trabeküler ve kortikal bölgelerde kemik yoğunluğunda anlamlı değişiklikler görülmemiştir.

Kardiyovasküler güvenlilik

Kardiyovasküler hastalık riski taşıyan veya hastası olan ve devam eden kardiyovasküler çalışmaya katılan 4327 (%44,9) gönüllü dahil tip 2 diyabetli 9632 hastada yürütülen faz 2 ve faz 3 klinik çalışmalarda hükme bağlanan majör kardiyovasküler olayların önceden belirlenmiş ara meta-analizi gerçekleştirilmiştir. Kompozit primer sonlanım noktası (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan inme, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve hastaneye yeniden yatış gerektiren stabil olmayan anjina olayına kadar geçen süre) için tehlike oranı, birleşik aktif ve plasebo komparatörleri karşısında kanagliflozin (her iki doz için birleşik olarak) için 0,91 (%95 GA: 0,68; 1,22) olduğundan, kanagliflozin ile komparatörlere göre kardiyovasküler risk artışı ile ilgili herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Günde bir kez 100 mg ve 300 mg kanagliflozin dozları için tehlike oranları benzerdir.

Kan basıncı

Dört 26 haftalık plasebo kontrollü çalışmanın (N = 2313) analizinde, günde bir kez 100 ve 300 mg kanagliflozin plaseboya (-0,1 mmHg) göre sistolik kan basıncında ortalama -3,9 mmHg ve -5,3 mmHg azalmalara yol açmış ve diyastolik kan basıncı üzerinde de plaseboya (-0,3 mmHg) kıyasla günde bir kez 100 mg ve 300 mg kanagliflozin ile -2,1 mmHg ve -2,5 mmHg ile benzer bir etki gözlenmiştir. Kalp atım hızında belirgin bir değişim görülmemiştir.

Başlangıç HbA_{1c} değeri > %10 ila ≤ %12 olan hastalar

Başlangıç HbA_{1c} değeri >%10 ila ≤ %12 olan hastaların monoterapi olarak kanagliflozin ile tedavisi, HbA_{1c} değerinde başlangıca göre (plaseboya göre düzeltilmiş değil) günde bir kez 100 mg kanagliflozin için %-2,13 ve 300 mg için %-2,56 oranında azalmalara neden olmuştur.

METFORMİN

Prospektif randomize (UKPDS) çalışma, tip 2 diyabette yoğun kan glukozu kontrolünün uzun dönemli faydasını göstermiştir. Tek başına diyet uygulaması başarısız olduktan sonra metformin ile tedavi edilen aşırı kilolu hastalara yönelik sonuçların analizi aşağıdakileri göstermiştir:

- tek başına diyet (43,3 olay/1000 hasta yıl), p = 0,0023 ve birleşik olarak sülfonilüre ve insülin monoterapi grupları (40,1 olay/1000 hasta yıl), p = 0,0034 karşısında metformin grubunda diyabet ile ilgili herhangi bir komplikasyona yönelik mutlak riskte anlamlı azalma (29,8 olay/1000 hasta yıl), p = 0.0034

- diyabete bağı mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma: metformin 7,5 olay/1000 hasta yıl, tek başına diyet 12,7 olay/1000 hasta yıl, $p = 0,017$
- genel mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma: tek başına diyet (20,6 olay/1000 hasta yıl) ($p = 0,011$) ve birleşik olarak sülfonilüre ve insülin monoterapi grupları (18,9 olay/1000 hasta yıl) ($p = 0,021$) karşısında metformin 13,5 olay/1000 hasta yıl.
- miyokard enfarktüsüne yönelik mutlak riskte anlamlı azalma: metformin 11 olay/1000 hasta yıl, tek başına diyet 18 olay/1000 hasta yıl ($p = 0,01$).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, tip 2 diyabetli tüm pediyatrik popülasyon alt gruplarında VOKANAMET ile yürütülen çalışmaların sonuçlarını bildirme zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

VOKANAMET

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen biyoeşdeğerlik çalışmaları, VOKANAMET 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg ve 150 mg/1000 mg kombinasyon tabletlerinin tek tabletler olarak uygulanan kanagliflozin ve metforminin ilgili dozlarının birlikte uygulanmasına biyoeşdeğer olduğunu göstermiştir.

VOKANAMET 150 mg/1000 mg tabletin yiyeceklerle birlikte uygulanması genel kanagliflozin maruziyetinde hiçbir değişikliğe neden olmamıştır. Metformin EAA değerinde de değişiklik görülmemiş, ancak yiyeceklerle birlikte uygulandığında metforminin ortalama pik plazma konsantrasyonu %16 oranında azalmıştır. Açlık koşullarında her iki bileşen için de pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen sürede gecikme olduğu gözlenmiştir (kanagliflozin için 2 saat ve metformin ile 1 saat). Bu değişiklikler klinik olarak ilgili değildir. Gastrointestinal advers reaksiyonlar insidansını azaltmak için metforminin yiyeceklerle birlikte uygulanması önerildiğinden, VOKANAMET'in de metformin ile ilgili gastrointestinal toleranssızlığı azaltmak için yiyeceklerle birlikte alınması tavsiye edilmektedir.

KANAGLİFLOZİN

Kanagliflozin, sağlıklı gönüllüler ve tip 2 diyabetli hastalarda temelde benzer farmakokinetik sergiler. Sağlıklı gönüllülere 100 ve 300 mg tek doz oral uygulamayı takiben kanagliflozin, hızla emilmiş ve pik plazma konsantrasyonlarına (medyan t_{maks}) dozdan 1-2 saat sonra ulaşılmıştır. Kanagliflozin plazma C_{maks} ve EAA değeri 50 mg'dan 300 mg'a dozla orantılı bir biçimde artmıştır. Görünür terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) (ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilir) 100 mg doz için $10,6 \pm 2,13$ saat ve 300 mg doz için $13,1 \pm 3,28$ saattir. Kanagliflozin 4 ila 5 gün süreyle günde bir kez 100 ila 300 mg dozda uygulandıktan sonra kararlı duruma ulaşılmıştır. Kanagliflozin zamana bağlı farmakokinetik sergilememiş ve 100 mg ve 300 mg çoklu dozları takiben %36 oranında plazmada birikmiştir.

Emilim:

Kanagliflozinin ortalama mutlak oral biyoyararlanımı yaklaşık %65'tir. Kanagliflozinin yüksek yağ içerikli yiyeceklerle birlikte alınması kanagliflozin farmakokinetiğini etkilemediğinden, kanagliflozin yiyeceklerden bağımsız olarak alınabilir (bkz. bölüm 4.2).

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülere tek intravenöz infüzyon olarak verilen kanagliflozinin ortalama kararlı durum dağılım hacmi (V_d) 83.5 litre olup, doku dağılımının yaygın olduğunu göstermektedir.

Kanagliflozin, başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine yoğun şekilde bağlanır (%99). Proteine bağlanma, kanagliflozin plazma konsantrasyonlarından bağımsız olarak gerçekleşir. Plazma proteinlerine bağlanma, böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda anlamlı derecede değişmemektedir.

Biyotransformasyon:

Ağırlıklı olarak UGT1A9 ve UGT2B4 tarafından iki inaktif *O*-glukuronid metabolitine metabolize edilen kanagliflozinin ana metabolik eliminasyon yolu *O*-glukuronidasyondur CYP3A4 aracılı (oksidatif) kanagliflozin metabolizması insanlarda minimum düzeydedir (yaklaşık %7).

İn vitro çalışmalarda, terapötik konsantrasyonlardan yüksek konsantrasyonlarda kanagliflozin sitokrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9'u inhibe etmemiş ya da CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4'ü indüklememiştir. *İn vivo* koşullarda CYP3A4 üzerinde klinik açıdan ilgili hiçbir etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.5).

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülere tek oral [¹⁴C] kanagliflozin dozları uygulandıktan sonra, uygulanan radyoaktif dozun %41,5'i kanagliflozin, %7,0'ı hidroksillenmiş bir metabolit ve %3,2'si bir *O*-glukuronid metaboliti olarak feçeste geri kazanılmıştır. Kanagliflozinin enterohepatik sirkülasyonu önemsiz düzeydedir.

Uygulanan radyoaktif dozun yaklaşık %33'ü ağırlıklı olarak *O*-glukuronid metabolitleri (%30,5) olarak idrarla atılmıştır. Dozun %1'inden daha azı değişmemiş kanagliflozin olarak idrarla atılmıştır. Kanagliflozin 100 mg ve 300 mg dozların renal klirensi 1,30 mL/dk'ya ila 1,55 mL/dk'dır.

Kanagliflozin düşük klirensli bir maddedir ve sağlıklı gönüllülerde ortalama sistemik klirensi intravenöz uygulamayı takiben yaklaşık 192 mL/dk'dır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Sağlıklı gönüllülere kıyasla farklı derecelerde böbrek yetmezliği (Cockroft-Gault denkleminde göre CrCl kullanılarak sınıflandırılmıştır) olan gönüllülerde yürütülen tek doz açık etiketli çalışmada 200 mg kanagliflozinin farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada normal böbrek fonksiyonu olan 8 gönüllü (CrCl \geq 80 mL/dk), hafif böbrek yetmezliği olan 8 gönüllü (CrCl 50 mL/dk ila < 80 mL/dk), orta dereceli böbrek yetmezliği olan 8 gönüllü (CrCl 30 mL/dk ila < 50 mL/dk) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan 8 gönüllünün (CrCl < 30 mL/dk) yanı sıra son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan 8 diyaliz hastası yer almıştır.

Kanagliflozin C_{maks} değeri hafif, orta şiddetli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan gönüllülerde sırasıyla %13, %29 ve %29 oranında orta düzeyli artmış ancak hemodiyaliz alan gönüllülerde artmamıştır. Kanagliflozin plazma EAA değeri, sağlıklı gönüllülere kıyasla hafif böbrek yetmezliği olanlarda %17, orta şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda %63 ve şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda %50 oranında artmış, ancak SEBH olan gönüllüler ve sağlıklı gönüllüler için benzer olmuştur.

Kanagliflozin hemodiyaliz ile önemsiz miktarlarda uzaklaştırılmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Normal karaciğer fonksiyonu olan gönüllülere göre, 300 mg kanagliflozin tek doz uygulamasını takiben kanagliflozin C_{maks} ve EAA_{∞} değerleri için geometrik ortalama oranları Child-Pugh sınıf A (hafif karaciğer yetmezliği) olan gönüllülerde sırasıyla %107 ve %110 ve Child-Pugh sınıf B (orta dereceli) karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde sırasıyla %96 ve %111'dir.

Bu farklılıklar klinik açıdan ilgili kabul edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Popülasyon farmakokinetik analizine göre kanagliflozin farmakokinetiği üzerinde yaşın klinik açıdan anlamlı bir etkisi yoktur (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

Faz 1 pediyatrik çalışmada, tip 2 diyabetli ≥ 10 ila < 18 yaş çocuklar ve ergenlerde kanagliflozinin farmakokinetiği ve farmakodinamiği incelenmiştir. Gözlenen farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtlar, yetişkin gönüllülerde görülen yanıtlar ile uyumludur.

Diğer özel popülasyonlar:

Farmakogenetik

UGT1A9 ve UGT2B4 genetik polimorfizme tabidir. Klinik verilerin birleştirilmiş bir analizinde, kanagliflozin EAA değerinde UGT1A9*1/*3 taşıyıcılarında %26 ve UGT2B4*2/*2 taşıyıcılarında %18 oranında artışlar gözlenmiştir. Kanagliflozin maruziyetinde görülen bu artışların klinik açıdan ilgili olması beklenmemektedir. Homozigot (UGT1A9*3/*3, sıklık $< \%0,1$) olmanın etkisi muhtemelen daha belirgindir ancak araştırılmamıştır.

Popülasyon farmakokinetik analizine göre cinsiyet, ırk/etnik köken ya da vücut kitle indeksinin kanagliflozin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi görülmemiştir.

METFORMİN

Emilim:

Metformin hidroklorür tablet oral yoldan uygulandıktan sonra yaklaşık 2,5 saat içerisinde C_{maks} değerine ulaşılmıştır (T_{maks}). Sağlıklı gönüllülerde, 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorür tabletin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50 ila %60'tır. Oral dozu takiben, feçeste geri kazanılan emilmeyen kısım %20 ila %30'dur.

Oral uygulamadan sonra metformin emilimi doyurulabilir ve yetersiz düzeyde gerçekleşmiştir.

Metformin absorpsiyon farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı varsayılmaktadır.

Tavsiye edilen metformin dozları ve dozlama planlarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saat içerisinde ulaşılır ve bu konsantrasyonlar genellikle $1 \mu\text{g/ml}$ 'den azdır. Kontrollü klinik çalışmalarda, C_{maks} değeri maksimum dozlarda bile $5 \mu\text{g/ml}$ 'yi geçmemiştir.

Yiyecekler, metforminin miktarını azaltır ve emilimini biraz geciktirir. 850 mg tablet oral yoldan uygulandıktan sonra, %40 oranında daha düşük plazma pik konsantrasyonu, EAA değerinde %25 oranında azalma ve pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen sürede 35 dakikalık bir uzama gözlenmiştir. Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine ihmal edilebilir düzeyde bağlanır. Metformin eritrositlere bölünür.

Kandaki pik düzey plazma pik düzeyinden düşüktür ve neredeyse aynı zamanda ortaya çıkar. Kırmızı kan hücreleri büyük olasılıkla ikinci bir dağılım kompartımanını temsil etmektedir. Ortalama V_d 63 ila 276 litredir.

Biyotransformasyon:

Metformin idrarla değişmeden atılır. İnsanlarda metabolitleri tespit edilmemiştir.

Eliminasyon:

Metforminin renal klirensi >400 mL/dk olup, metformin hidroklorürün glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yoluyla atıldığını göstermektedir. Oral dozu takiben, görünür terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6,5 saattir.

Renal fonksiyon bozulduğunda, renal klirens kreatinin ile orantılı olarak azalır ve bu nedenle eliminasyon yarılanma ömrü uzayarak plazmadaki metformin düzeylerinin artmasına yol açar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Tek doz çalışması: Tek doz 500 mg metformin hidroklorür uygulamalarını takiben, pediyatrik hastalar sağlıklı yetişkinlerde gözlenen benzer bir farmakokinetik profil sergilemiştir.

Çoklu doz çalışması: Veriler, bir çalışma ile sınırlıdır. Pediyatrik hastalarda, 7 gün süreyle günde iki kez 500 mg tekrarlı dozlardan sonra pik C_{maks} değeri 14 gün süreyle günde iki kez 500 mg tekrarlı dozlar alan diyabetik yetişkinlere göre yaklaşık %33 ve EAA_{0-t} değeri %40 oranında azalmıştır. Doz glisemik kontrole dayanarak bireysel olarak titre edildiğinden, bunun klinik ilgisi sınırlıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kanagliflozin:

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksisite gibi konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Kanagliflozin, sıçanlarda maksimum tavsiye edilen insan dozunda (MRHD) insan maruziyetinin 19 katına kadar olan maruziyetlerde fertilité ve erken embriyonik gelişim üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

Sıçanlardaki bir embriyonel-fetal gelişim çalışmasında, 100 mg ve 300 mg dozlarda klinik maruziyetten 73 ve 19 kat daha yüksek sistemik maruziyetlerde metatarsal kemiklerde ossifikasyon gecikmesi gözlenmiştir. Ossifikasyon gecikmelerinin, yetişkin sıçanlarda kanagliflozinin kalsiyum homeostazı üzerindeki etkilerine bağlanıp bağlanamayacağı bilinmemektedir.

Pre- ve postnatal gelişim çalışmasında, dişi sıçanlara 6. gestasyon gününden 20. laktasyon gününe kadar günde 30 mg/kg'dan yüksek olan maternal olarak toksik dozlarda (MHRD'de kanagliflozin insan maruziyetinin $\geq 5,9$ katı maruziyetler) kanagliflozin uygulaması erkek ve dişi yavrularda azalmış vücut ağırlığına neden olmuştur. Maternal toksisite, azalmış kilo alımı ile sınırlı olmuştur.

Postnatal 1. günden 90. güne kadar kanagliflozin uygulanan genç sıçanlarda, yetişkin sıçanlarda gözlenen etkilere göre artmış hassasiyet görülmemiştir. Ancak, 100 mg dozda klinik

maruziyetin 2,4 ve 300 mg dozda klinik maruziyetin 0,6 katı maruziyetlerde Etki Gözlenmeyen Düzeyde (NOEL) ile renal pelvis dilatasyonu görülmüş ve yaklaşık 1 aylık iyileşme döneminde tamamen düzelmemiştir. Genç sıçanlarda rastlanan kalıcı renal bulgular, sıçan böbreğinin fonksiyonel olgunlaşması 6 haftalık oluncaya dek devam ettiğinden, gelişen sıçan böbreğinin kanagliflozin artışlı idrar hacimleriyle baş edebilme kabiliyetinin azalmasına bağlanabilir.

Erkek ve dişi farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada 10, 30 ve 100 mg/kg dozlarda uygulanan kanagliflozin tümör insidansını artırmamıştır. En yüksek doz olan 100 mg/kg, EAA maruziyetine göre 300 mg'lık klinik dozun 14 katına kadar doz sağlamıştır. Kanagliflozin, erkek sıçanlarda test edilen tüm dozlarda (10, 30 ve 100 mg/kg) Leydig hücreli testis tümörleri insidansını artırmıştır; en düşük doz olan 10 mg/kg, EAA maruziyetine göre 300 mg'lık klinik dozun yaklaşık 1,5 katıdır. Erkek ve dişi sıçanlarda daha yüksek kanagliflozin dozları (100 mg/kg) feokromositom ve renal tübül tümör insidansını artırmıştır. EAA maruziyetine göre, feokromositomlar ve renal tübül tümörler için günde 30 mg/kg NOEL düzeyi, 300 mg'lık günlük klinik dozdaki maruziyetin yaklaşık 4,5 katıdır. Klinik öncesi ve klinik mekanistik çalışmalara dayanılarak, Leydig hücreli tümörler, renal tübül tümörleri ve feokromositomların sıçanlara özgü olduğu kabul edilmiştir. Sıçanlarda kanagliflozin kaynaklı renal tübül tümörleri ve feokromositomlara, kanagliflozinin sıçanların bağırsağındaki intestinal SGLT1 inhibe edici etkisi sonucu karbonhidrat malabsorpsiyonunun neden olduğu görülmüştür; mekanistik klinik çalışmalarda, insanlarda maksimum tavsiye edilen klinik dozun 2 katına kadar kanagliflozin dozlarında karbonhidrat malaabsorpsiyonu gözlenmemiştir. Leydig hücreli tümörler, sıçanlarda Leydig hücreli tümör oluşumunun bilinen mekanizması olan luteinize edici hormon (LH) düzeyinde bir artış ile ilgilidir. 12 haftalık klinik çalışmada, kanagliflozin ile tedavi edilen erkek sıçanlarda stimüle edilmeyen LH düzeyi artmamıştır.

Metformin

Güvenlilik, farmakoloji, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve fertilité gibi konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Çevresel Risk Değerlendirmesi: VOKANAMET içindeki kanagliflozin veya metformin etkin maddelerinin klinik kullanımının çevresel etkisi olması beklenmemektedir.

Kanagliflozin/Metformin

Sıçanlarda embriyo-fetal gelişim ile ilgili bir çalışmada, tek başına metformin (300 mg/kg/gün) gerçekleşmeyen/eksik osifikasyona neden olurken, tek başına kanagliflozin (60 mg/kg/gün) hiçbir etki göstermemiştir. Kanagliflozin/metformin, günde 60/300 mg/kg dozlarda (300/2000 mg dozlarda kanagliflozin ve metformin için klinik maruziyetin sırasıyla 11 ve 13 katı olan maruziyet düzeyleri) uygulandığında, tek başına metformine göre daha belirgin etkiler elde edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet

Mikrokristalin sellüloz

Hipromelloz

Kroskarmelloz Sodyum

Magnezyum stearat

Film kaplama

Makrogol (3350)

Polivinil alkol

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172)

Siyah demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanmamaktadır.

6.3 Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk emniyetli kapaklı, yalıtımlı kapak mühürlü ve nem çekici içeren HDPE şişe. Şişeler 60 film tablet içerir.

Ambalaj boyutu:

1 x 60 film kaplı tablet

6.6 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Özel bir gereklilik yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 Kavacık/Beykoz/İstanbul

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

2019/559

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.10.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ