

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna (*canagliflozinum*), un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna (*canagliflozinum*), un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna (*canagliflozinum*), un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna (*canagliflozinum*), un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Tablete ir rozā, kapsulas formā, 20 mm gara, apvalkota un ar iespaidumu “CM” vienā pusē un “358” otrā pusē.

Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Tablete ir gaiši brūna, kapsulas formā, 21 mm gara, apvalkota un ar iespaidumu “CM” vienā pusē un “551” otrā pusē.

Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Tablete ir gaiši dzeltena, kapsulas formā, 21 mm gara, apvalkota un ar iespaidumu “CM” vienā pusē un “418” otrā pusē.

Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Tablete ir violeta, kapsulas formā, 22 mm gara, apvalkota un ar iespaidumu “CM” vienā pusē un “611” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vokanamet indicēts pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu kā papildlīdzeklis diētai un fiziskajām aktivitātēm:

- pacientiem, kuru stāvoklis netiek pienācīgi kontrolēts, lietojot tikai metformīnu maksimālajā panesamajā devā;
- kombinācijā ar citām zālēm diabēta ārstēšanai pacientiem, kas netiek pietiekami kontrolēti ar metformīnu un šīm zālēm;
- pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar kanagliflozīna un metformīna kombināciju atsevišķu tablešu veidā.

Pētījumu rezultātus pēc zāļu kombināciju izmantošanas, kā arī informāciju par glikēmijas kontroli, kardiovaskulāru patoloģiju gadījumiem un pētītajām populācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie ar normālu nieru darbību (aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu [$aGF\dot{A}$] ≥ 90 ml/min/1,73 m²)

Glikozes koncentrāciju pazeminošajā terapijā Vokanamet deva jāpielāgo individuāli, ņemot vērā pacienta aktuālo ārstēšanas shēmu, efektivitāti un panesamību un lietojot ieteicamo dienas devu, kas ir 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna, un nepārsniedzot maksimālo ieteicamo metformīna dienas devu iekššķīgai lietošanai.

Pacientiem, kuriem nav panākta pienācīga kontrole, lietojot maksimālo panesamo metformīna devu

Pacientiem, kuriem nav panākta pienācīga kontrole, lietojot metformīnu, ieteicamajai Vokanamet sākumdevai jāsaturs 50 mg kanagliflozīna divreiz dienā un jau lietotā metformīna deva vai tai tuvākā terapeitiski atbilstošā deva. Pacientiem, kuri panes tādu Vokanamet devu, kas satur 50 mg kanagliflozīna, un kuriem vajadzīga stingrāka glikēmiskā kontrole, devu var palielināt līdz tādām Vokanamet preparātam, kas satur 150 mg kanagliflozīna divreiz dienā (skatīt tālāk un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām kanagliflozīna un metformīna tabletēm

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām kanagliflozīna un metformīna tabletēm, Vokanamet lietošana jāsāk ar tādām pašām kanagliflozīna un metformīna dienas devām, kādas jau tiek lietotas, vai ar tuvāko terapeitiski atbilstošo metformīna devu.

Pirms pacienta pārejas uz Vokanamet jāapsver iespēja veikt kanagliflozīna devas titrēšanu (pievienojot to optimālajai metformīna devai).

Pacientiem, kuri panes Vokanamet ar 50 mg kanagliflozīna, bet kuriem ir vajadzīga stingrāka glikēmijas kontrole, var apsvērt devas palielināšanu līdz Vokanamet, kas satur 150 mg kanagliflozīna.

Jāievēro piesardzība, ja tiek palielināta Vokanamet deva no 50 mg kanagliflozīna uz 150 mg kanagliflozīna pacientiem, kuriem ir 75 gadi un vairāk, pacientiem, kuriem ir pierādīta kardiovaskulāra slimība, un citiem pacientiem, kuriem sākotnējā kanagliflozīna ierosinātā diurēze rada risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir šķidrums zuduma simptomi, pirms kanagliflozīna lietošanas ieteicams koriģēt šo stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja Vokanamet lieto kā papildu terapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli (piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumu), var apsvērt mazāku insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa devu, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Tā kā metformīns daļēji tiek izvadīts caur nierēm un gados vecākiem pacientiem ir lielāka nieru darbības traucējumu iespējamība, Vokanamet lielākā vecumā jālieto piesardzīgi. Lai palīdzētu novērst ar metformīnu saistīto laktacidozi, regulāri jāvērtē nieru darbības rādītāji, it īpaši gados vecākiem pacientiem. Jāņem vērā ar kanagliflozīnu saistītais šķidruma zuduma risks (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Vokanamet ir kontrindicēts pacientiem ar smagu nieru mazspēju (aGFĀ < 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

aGFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un vismaz reizi gadā ārstēšanas periodā. Pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu progresēšanas risku un gados vecākiem cilvēkiem nieru darbība jānovērtē biežāk, piemēram, reizi 3-6 mēnešos.

Kopējo maksimālo metformīna dienas devu vajadzētu sadalīt 2-3 dienas devās.

Pacientiem ar aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m² pirms metformīna lietošanas sākšanas jāpārskata faktori, kas var palielināt laktacidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nav pieejamas atbilstoša stipruma Vokanamet, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, nevis fiksētas devas kombinācija (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Ieteikumi par devas pielāgošanu

aGFĀml/min/1,73 m ²	Metformīns	Kanagliflozīns
60-89	Maksimālā dienas deva ir 3000 mg. Ja nieru darbība pavājinās, jāapsver devas samazināšana.	Maksimālā kopējā dienas deva ir 300 mg.
45-59	Maksimālā dienas deva ir 2000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Kanagliflozīnu nevajadzētu sākt lietot. Pacienti, kas panes kanagliflozīnu, var turpināt lietot maksimālo kopējo dienas devu 100 mg.
30-44	Maksimālā dienas deva ir 1000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Kanagliflozīnu nevajadzētu lietot.
< 30	Metformīns ir kontrindicēts.	Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem kanagliflozīns nav pētīts.

Aknu darbības traucējumi

Aktīvās vielas metformīna dēļ Vokanamet ir kontrindicēts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Klīniskās pieredzes par Vokanamet lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav.

Pediatriskā populācija

Vokanamet drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, vēl nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Vokanamet jālieto iekšķīgi divreiz dienā ēdienreižu laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistītās nevēlamās blakusparādības kuņģa-zarnu traktā. Tabletes jānorij veselas.

Ja aizmirsta viena deva, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras, ja vien nav nākamās devas lietošanas laiks: tādā gadījumā pacientam jāizlaiž aizmirstā deva un jālieto zāles nākamajā regulāri plānotajā reizē.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- jebkurš no akūtas metaboliskās acidozes veidiem (piemēram, laktacidoze, diabētiskā ketoacidoze);
- diabētisks pirmskomas stāvoklis;
- smaga nieru mazspēja ($aGF\bar{A} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu);
- akūti stāvokļi, kuriem piemīt potenciāls izmainīt nieru funkciju, piemēram, dehidratācija, smaga infekcija, šoks (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- akūta vai hroniska slimība, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram, sirds vai elpošanas mazspēja, neseno bijis miokarda infarkts, šoks;
- aknu darbības traucējumi, akūta alkohola intoksikācija, alkoholisms (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, ko visbiežāk novēro akūtas nieru darbības pavājināšanās, kardiorespiratoras slimības vai sepses gadījumā. Akūtas nieru darbības pavājināšanās gadījumā notiek metformīna uzkrāšanās, kas paaugstina laktacidozes risku.

Dehidratācijas (smagas caurejas vai vemšanas, drudža vai samazinātas šķidruma uzņemšanas) gadījumā Vokanamet lietošana īslaicīgi jāpārtrauc un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacientiem, kuri lieto Vokanamet, jāievēro piesardzība, sākot terapiju ar zālēm, kas var ietekmēt nieru darbību (piemēram, antihipertensīviem līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem un nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem [NSPL]). Citi laktacidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu mazspēja, nepietiekami kontrolēts cukura diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās, visi stāvokļi, kas saistīti ar hipoksiju, kā arī vienlaikus lietotas zāles, kas varētu izraisīt laktacidozi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktacidozes risku. Laktacidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija, kam seko koma. Ja ir aizdomas par laktacidozes simptomiem, pacientam jāpārtrauc metformīna lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Diagnosticējošos laboratorijas testos vēro pazeminātu pH līmeni asinīs ($< 7,35$), paaugstinātu laktātu līmeni plazmā ($> 5 \text{ mmol/l}$) un palielinātu anjonu starpību un laktāta/piruvāta attiecību.

Ja parādās nespecifiski simptomi, piemēram, muskuļu krampji kopā ar gremošanas traucējumiem, piemēram, sāpēm vēderā, un smagu astēniju, jāapsver laktacidozes risks.

Nieru darbība

Gados vecākiem pacientiem bieži ir asimptomātiski nieru darbības traucējumi. Īpaša piesardzība jāievēro gadījumos, kad iespējama nieru darbības pasliktināšanās, piemēram, uzsākot antihipertensīvo vai diurētisko terapiju vai uzsākot ārstēšanu ar NSPL.

Kanagliflozīna glikēmijas kontroles efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības, pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem efektivitāte ir samazināta, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, iespējams, zāles ir neefektīvas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar $aGF\bar{A} < 60$ ml/min/1,73 m² vai kreatinīna klīrensu (*creatinine clearance* CrCl) < 60 ml/min biežāk ziņots par blakusparādībām, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturālu reiboni, ortostatisku hipotensiju, hipotensiju), galvenokārt lietojot 300 mg devu. Šādiem pacientiem arī biežāk novēroja paaugstinātu kālija līmeni, lielāku seruma kreatinīna un asins urīnvielas slāpekļa līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpēc pacientiem ar $aGF\bar{A} < 60$ ml/min/1,73 m² vai CrCl < 60 ml/min kanagliflozīna deva jāierobežo līdz 100 mg dienā, un kanagliflozīnu glikēmijas kontrolei nedrīkst lietot pacienti ar pastāvīgu $aGF\bar{A} < 45$ ml/min/1,73 m² vai CrCl < 45 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Jodu saturošu kontrastvielu lietošana

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas veicina metformīna uzkrāšanos un paaugstinātu laktacidozes risku. Vokanamet lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Kirurģiska procedūra

Tā kā Vokanamet satur metformīnu, Vokanamet lietošana jāpārtrauc pirms operācijām ar vispārējo, spinālo vai epidurālo anestēziju. Ārstēšanu var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc operācijas vai perorālās barošanas atsākšanas, ja nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu.

B₁₂ vitamīna līmeņa pazemināšanās vai deficīts

Metformīns var pazemināt B₁₂ vitamīna līmeni serumā. Zema B₁₂ vitamīna līmeņa risks paaugstinās, palielinot metformīna devu, terapijas ilgumu un (vai) pacientiem ar riska faktoriem, par kuriem ir zināms, ka tie izraisa B₁₂ vitamīna deficītu. Ja ir aizdomas par B₁₂ vitamīna deficītu (piemēram, anēmija vai neiropātija), jākontrolē B₁₂ vitamīna līmenis serumā. Pacientiem ar B₁₂ vitamīna deficīta riska faktoriem var būt nepieciešams periodiski pārbaudīt B₁₂ vitamīna līmeni. Metformīna terapija jāturpina tik ilgi, kamēr tā ir panesama un nav kontrindicēta, un saskaņā ar spēkā esošajām vadlīnijām jānodrošina atbilstoša B₁₂ vitamīna deficīta korekcija.

Lietošana pacientiem, kuri pakļauti ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību riskam

Kanagliflozīna darbības mehānisma dēļ, pastiprinot glikozes izvadīšanu ar urīnu (GIU), tiek inducēta osmotiska diurēze, kas var samazināt intravaskulāro tilpumu un pazemināt asinsspiedienu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kontrolētos klīniskajos pētījumos ar kanagliflozīnu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiskā hipotensija vai hipotensija), pieaugumu biežāk novēroja ar 300 mg dienas devu, un visbiežāk šādas nevēlamās blakusparādības radās pirmo trīs mēnešu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem risku var radīt kanagliflozīna ierosināta asinsspiediena pazemināšanās, piemēram, pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību, pacientiem ar aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m², antihipertensīvos līdzekļus lietojošiem pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipotensija, diurētiskos līdzekļus lietojošiem pacientiem un gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Šķidruma zuduma dēļ pirmo 6 nedēļu laikā pēc ārstēšanas sākuma, lietojot kanagliflozīnu, parasti novērots neliels aGFĀ vērtības vidējais samazinājums. Pacientiem, kuriem ir iespējams izteiktāks intravaskulārā tilpuma samazinājums, kā aprakstīts iepriekš, dažkārt novērots izteiktāks aGFĀ vērtības samazinājums (par > 30 %), kas pakāpeniski uzlabojās; dažkārt tā dēļ ārstēšanu ar kanagliflozīnu bija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem jāiesaka ziņot par šķidruma zuduma simptomiem. Kanagliflozīna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri jau lieto cilpas diurētiskos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai kuriem jau ir šķidruma zudums, piemēram, akūtas slimības (piemēram, kuņģa un zarnu trakta slimības) dēļ.

Ja pacientiem, kuri lieto Vokanamet, vienlaikus ir stāvoklis, kas var izraisīt šķidruma zudumu (piemēram, kuņģa-zarnu trakta slimība), ieteicams rūpīgi sekot līdzi hidratācijas stāvoklim (piemēram, fizikālā izmeklēšana, asinsspiediena mērījumi, laboratoriskie izmeklējumi, tostarp nieru darbības pārbaudes) un elektrolītu koncentrācijai serumā. Pacientiem, kuriem kanagliflozīna terapijas laikā rodas šķidruma zudums, var apsvērt īslaicīgu ārstēšanas pārtraukumu, līdz stāvoklis ir koriģēts. Ja ārstēšana pārtraukta, jāapsver biežāks glikozes monitorings.

Diabētiska ketoacidoze

Retos gadījumos ar SGLT2 inhibitoriem (arī kanagliflozīnu) ārstētajiem pacientiem ir novērota diabētiska ketoacidoze (DKA), ieskaitot dzīvībai bīstamus un letālus DKA gadījumus. Daudzos gadījumos šī stāvokļa izpausmes bija netipiskas, tikai ar mērenu glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs (< 14 mmol/l jeb 250 mg/dl). Nav zināms, vai DKA iespējamība palielinās pēc lielāku kanagliflozīna devu lietošanas. Insulīnkarīgiem pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ir lielāks DKA risks.

Nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, vēdera sāpju, pārmērīgu slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apjukuma, neparasta nespēka vai miegainības gadījumos jāapsver diabētiskas ketoacidozes risks. Ja rodas šādi simptomi, pacients neatkarīgi no glikozes līmeņa viņa asinīs nekavējoties jāizmeklē attiecībā uz ketoacidozi.

To pacientu, kam ir iespējama vai diagnosticēta DKA, ārstēšana ar Vokanamet nekavējoties jāpārtrauc.

Terapija jāpārtrauc plašu ķirurģisku operāciju vai akūtu nopietnu slimību dēļ stacionētiem pacientiem. Šiem pacientiem ieteicams kontrolēt ketonvielu līmeni.

Ketonvielu līmeni vēlams noteikt urīnā. Kad ketonvielu līmenis ir normāls un pacienta stāvoklis ir stabilizējies, Vokanamet terapiju drīkst atsākt.

Pirms sākt Vokanamet lietošanu, jāapsver tie pacienta anamnēzes faktori, kas var radīt noslieci uz ketoacidozi.

Dažiem pacientiem diabētiskā ketoacidoze var turpināties arī pēc Vokanamet lietošanas pārtraukšanas, t. i., tā var būt ilgāka par paredzamo kanagliflozīna pusperiodu plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Vienlaikus ar pastāvīgu DKA ir novērota ilgstoša glikozūrija. Ilgstošos DKA periodos var būt iesaistīti no kanagliflozīna lietošanas neatkarīgi faktori. Ilgstošu diabētisko ketoacidozi var veicināt insulīna deficīts, tādēļ pēc apstiprināšanas tas ir jānovērš.

Lielāks DKA risks var būt pacientiem ar samazinātu bēta šūnu funkciju rezervi (piemēram, 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar zemu C peptīda līmeni, pieaugušajiem ar latentu autoimūnu diabētu

[LADA] vai pacientiem ar pankreatītu anamnēzē), pacientiem ar patoloģijām, kas izraisa uzņemto uzturvielu daudzuma samazināšanos vai smagu dehidratāciju, pacientiem, kam ir samazinātas insulīna devas, un pacientiem, kam, piemēram, akūtas slimības, ķirurģiskas operācijas vai pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas dēļ ir palielināta nepieciešamība pēc insulīna. Šādiem pacientiem SGLT2 inhibitori jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kam SGLT2 inhibitoru lietošanas laikā jau ir bijusi DKA, SGLT2 inhibitoru terapijas atsākšana nav ieteicama, ja vien nav identificēts un novērsts cits nepārprotams DKA izraisījušais faktors.

Kanagliflozīna drošums un efektivitāte pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu nav noteikta, un 1. tipa cukura diabēta slimnieku ārstēšanai Vokanamet lietot nedrīkst. Klīniskajos pētījumos iegūtie ierobežotie dati liek uzskatīt, ka ar SGLT2 inhibitoriem ārstētiem 1. tipa cukura diabēta slimniekiem bieži rodas DKA.

Apakšējās ekstremitātes amputācija

Ilgtermiņa klīniskajos pētījumos par kanagliflozīna lietošanu 2. tipa cukura diabēta slimniekiem, kuriem bija diagnosticēta kardiovaskulāra slimība (KVS) vai vismaz divi tās riska faktori, kanagliflozīna lietošana salīdzinājumā ar placebo lietošanu bija saistīta ar lielāku risku, ka tiks amputētas kājas (attiecīgi 0,63, salīdzinot ar 0,34 gadījumiem uz 100 pacientgadiem), un šādu gadījumu sastopamības palielināšanās galvenokārt bija saistīta ar kāju pirkstu vai pēdu daļēju amputāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ilgtermiņa klīniskā pētījumā ar 2. tipa cukura diabēta slimniekiem, kuriem vienlaikus bija diabētiska nieru slimība, ar 100 mg kanagliflozīna devām ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem netika novērotas kāju amputācijas riska atšķirības. Šajā pētījumā tika izmantoti tālākminētie piesardzības pasākumi. Tā kā nav noskaidrots attīstības mehānisms, amputācijas riska faktori, izņemot vispārējus riska faktoros, nav zināmi.

Pirms Vokanamet lietošanas uzsākšanas jāņem vērā pacienta anamnēzes faktori, kas var palielināt amputācijas risku. Piesardzības nolūkā jāpievērš uzmanība pacientu ar lielāku amputācijas gadījumu risku rūpīgai kontrolei un pacientu konsultēšanai par ikdienas profilaktiskas pēdu aprūpes nozīmi un pietiekamas hidratācijas uzturēšanu. Var būt nepieciešama arī kanagliflozīna terapijas pārtraukšana pacientiem, kam attīstās traucējumi, kādi mēdz būt pirms amputācijas, piemēram, kājas ādas čūla, infekcija, osteomielīts vai gangrēna.

Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna)

Sieviešu un vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, pēcreģistrācijas periodā ziņots par starpenes nekrotizējoša fasciīta (kas pazīstams arī kā Furnjē gangrēna) gadījumiem. Tas ir reti sastopams, bet nopietns un potenciāli dzīvībai bīstams traucējums, kura gadījumā nepieciešama steidzama ķirurģiska iejaukšanās un antibakteriāla terapija.

Pacientiem jānorāda, ka tad, ja viņiem rodas tādi simptomi kā sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums ārējo dzimumorgānu vai starpenes apvidū, kopā ar drudzi vai vājumu, viņiem jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības. Jāņem vērā, ka pirms nekrotizējošā fasciīta var būt uroģenitāla infekcija vai starpenes abscess. Ja ir aizdomas par Furnjē gangrēnu, Vokanamet lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk ārstēšana (tai skaitā jālieto antibiotikas un jāveic ķirurģiska iejaukšanās).

Paaugstināts hematokrīta līmenis

Veicot ārstēšanu ar kanagliflozīnu, novēroja hematokrīta līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu); tādēļ pacienti, kuriem jau ir paaugstināts hematokrīta līmenis, rūpīgi jāuzrauga.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem varētu būt lielāks šķidruma zuduma risks, pastāv lielāka iespējamība, ka viņi varētu tikt ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem un ka viņiem varētu būt nieru darbības traucējumi.

Ir ziņots, ka starp pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, ir lielāka ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību (piemēram, posturāla reiboņa, ortostatiskas hipotensijas, hipotensijas) sastopamība. Turklāt ziņots par izteiktāku aGFĀ vērtību samazinājumu šādiem pacientiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšu infekcijas

Atbilstoši nātrija-glikozes sajūgtā transportproteīna 2 (SGLT2) inhibīcijas mehānismam, kas nosaka pastiprinātu GIU, klīniskajos pētījumos ar kanagliflozīnu ziņots par vulvovaginālu kandidozi sievietēm un balanītu vai balanopostītu vīriešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielāka infekcijas rašanās iespējamība ir vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem, kuriem anamnēzē jau ir dzimumorgānu sēnīšu infekcijas. Balanīts vai balanopostīts galvenokārt radās tādiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem nebija veikta apgraižošana un kuriem dažos gadījumos radās fimoze un (vai) bija nepieciešama apgraižošana. Lielāko daļu dzimumorgānu sēnīšu infekciju ārstēja ar lokāli lietojamiem pretsēnīšu līdzekļiem, ko bija parakstījis veselības aprūpes speciālists vai kas bija izvēlēti pašārstēšanās ceļā, vienlaikus turpinot terapiju ar Vokanamet.

Urīnceļu infekcijas

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots, ka ar kanagliflozīnu ārstētajiem pacientiem ir bijuši komplikētu urīnceļu infekciju, tai skaitā pielonefrīta un urosepses gadījumi, kuru dēļ ārstēšana bieži ir bijusi jāpārtrauc. Attiecībā uz pacientiem, kuriem ir komplikētas urīnceļu infekcijas, jāapsver nepieciešamība ārstēšanu ar kanagliflozīnu uz laiku pārtraukt.

Sirds mazspēja

Pieredze par pacientiem ar III funkcionālās klases sirds mazspēju pēc *New York Heart Association* (NYHA) klasifikācijas ir ierobežota, un nav klīnisko pētījumu pieredzes par kanagliflozīna lietošanu pacientiem ar IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas.

Laboratorijā veiktās urīna analīzes

Ņemot vērā kanagliflozīna darbības mehānismu, pacientiem, lietojot Vokanamet, tiks konstatēta glikoze urīnā.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija vienā tabletē, t. i., tās būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskie zāļu mijiedarbības pētījumi ar Vokanamet nav veikti, tomēr šādi pētījumi ir veikti ar katru no aktīvajām vielām (kanagliflozīnu un metformīnu) atsevišķi. Kanagliflozīna (300 mg vienreiz dienā) un metformīna (2000 mg vienreiz dienā) vienlaicīga lietošana neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz kanagliflozīna vai metformīna farmakokinētiku.

Kanagliflozīns

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Diurētiskie līdzekļi

Kanagliflozīns var pastiprināt diurētisko līdzekļu darbību un palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kanagliflozīnu nav ieteicams lietot pacientiem, kuri saņem cilpas diurētiskos līdzekļus.

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, var izraisīt hipoglikēmiju. Tādēļ, lietojot kombinācijā ar Vokanamet, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz kanagliflozīnu

Kanagliflozīna metabolismu nodrošina galvenokārt konjugācija ar glikuronīdu, ko pastarpina UDF glikuronoziltransferāze 1A9 (UGT1A9) un 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozīnu transportē P-glikoproteīns (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīns (*Breast Cancer Resistance Protein – BCRP*).

Enzīmu inducētāji (piemēram, divšķautņu asinszāle [*Hypericum perforatum*], rifampicīns, barbiturāti, fenitoīns, karbamazepīns, ritonavīrs, efavirens) var samazināt kanagliflozīna ekspozīciju. Pēc kanagliflozīna un rifampicīna (dažādu aktīvo transportētāju un zāles metabolizējošo enzīmu inducētājs) vienlaicīgas lietošanas novērota par 51 % samazināta kanagliflozīna sistēmiskā ekspozīcija (laukums zem koncentrācijas-laika līknes, AUC) un par 28 % samazināta maksimālā koncentrācija (C_{max}). Šāds kanagliflozīna ekspozīcijas samazinājums var mazināt efektivitāti.

Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto kombinēts šo UGT enzīmu un transporta proteīnu inducētājs, piemērots ir glikēmijas kontroles monitorings, lai izvērtētu atbildes reakciju uz kanagliflozīna lietošanu. Ja vienlaikus ar kanagliflozīnu jālieto šo UGT enzīmu inducētāji, devas palielināšanu līdz Vokanamet, kas satur 150 mg kanagliflozīna, divreiz dienā var apsvērt pacientiem, kas pašlaik panes kanagliflozīnu pa 50 mg divreiz dienā un kuriem ir nepieciešama papildu glikēmijas kontrole (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kolestiramīns var iespējami mazināt kanagliflozīna kopējo iedarbību. Kanagliflozīna deva jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 4-6 stundas pēc žultsskābju sekvestranta lietošanas, lai mazinātu iespējamu mijiedarbību ar tā uzsūkšanos.

Mijiedarbības pētījumi liecina, ka kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmē metformīns, hidrohlortiazīds, perorālie kontraceptīvie līdzekļi (etinilestradiols un levonorgestrels), ciklosporīns un/vai probenecīds.

Kanagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Digoksīns

Kombinējot 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā 7 dienas ar vienreizēju 0,5 mg digoksīna devu, pēc tam 6 dienas lietojot 0,25 mg devu dienā, par 20 % palielinājās digoksīna AUC, un par 36 % paaugstinājās digoksīna C_{max} , iespējams, P-gp inhibēšanas dēļ. Novērots, ka kanagliflozīns *in vitro* inhibē P-gp. Pacienti, kuri lieto digoksīnu vai citus sirds glikozīdus (piemēram, digitoksīnu), atbilstoši jānovēro.

Litijs

Vienlaicīga SGLT-2 inhibitoru un litija lietošana var samazināt litija koncentrāciju serumā. Kanagliflozīna terapijas laikā rūpīgi jāuzrauga litija koncentrācija serumā, īpaši tad, kad terapija tiek uzsākta vai kad tiek mainīta kanagliflozīna deva.

Dabigatrāns

Kanagliflozīna (vāja P-gp inhibitora) vienlaikus lietošanas ietekme uz dabigatrāna eteksilātu (P-gp substrāts) nav pētīta. Tā kā kanagliflozīna klātienē dabigatrāna koncentrācija var palielināties, gadījumos, kad dabigatrāns tiek lietots vienlaikus ar kanagliflozīnu, pacienti ir jānovēro (asiņošanas vai anēmijas izpausmes).

Simvastatīns

Kanagliflozīnu devā 300 mg vienreiz dienā 6 dienas kombinējot ar vienreizēju 40 mg simvastatīna (CYP3A4 substrāts) devu, simvastatīna AUC palielinājās par 12 % un C_{max} paaugstinājās par 9 %, kā arī simvastatīna skābes AUC palielinājās par 18 % un C_{max} paaugstinājās par 26 %. Simvastatīna un simvastatīna skābes ekspozīcijas pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Nevar izslēgt, ka kanagliflozīns zarnu līmenī inhibē BCRP, kā rezultātā var pastiprināties BCRP transportētu zāļu, piemēram, noteiktu statīnu (rosuvastatīna) un dažu pretvēža zāļu, iedarbība.

Mijiedarbības pētījumos kanagliflozīns pēc farmakokinētiskā līdzsvara iestāšanās nav klīniski būtiski ietekmējis metformīna, perorālo kontraceptīvo līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela), glibenklamīda, paracetamola, hidrohlortiazīda un varfarīna farmakokinētiku.

Zāļu mijiedarbība ar laboratoriskajiem izmeklējumiem

1,5-AG tests

Kanagliflozīna izraisītā glikozes izdalīšanās ar urīnu palielināšana var maldinoši pazemināt 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) līmeni, un glikēmijas kontroles izvērtēšanai 1,5-AG līmeņa noteikšanas rezultāti var nebūt ticami. Tādēļ Vokanamet lietojošiem pacientiem 1,5-AG testu nedrīkst izmantot glikēmijas kontroles izvērtēšanai. Sīkākas informācijas noskaidrošanai ieteicams sazināties ar 1,5-AG testa ražotāju.

Metformīns

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Alkohols

Tā kā Vokanamet sastāvā ietilpst aktīvā viela metformīns, alkohola intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktacidozes risku, jo īpaši badošanās, nepietiekama uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāizvairās no alkohola un alkoholu saturošu zāļu lietošanas.

Jodu saturošas kontrastvielas

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģiskajos izmeklējumos var izraisīt nieru mazspēju, kā rezultātā iespējama metformīna uzkrāšanās un laktacidozes risks. Tādēļ Vokanamet lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Katjonu zāles

Katjonu zāles, kas no organisma tiek izvadītas tubulārās sekrēcijas ceļā caur nierēm (piemēram, cimetidīns), var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot uz vienām un tām pašām nieru tubulārajām transporta sistēmām. Pētījumā, kurā piedalījās septiņi veseli brīvprātīgie, tika konstatēts, ka cimetidīns, lietots 400 mg devā divas reizes dienā, par 50 % palielināja metformīna AUC un par 81 % — C_{max} . Tādēļ, ja vienlaikus tiek lietotas katjonu dabas zāles, kuras no organisma tiek izvadītas tubulārās sekrēcijas ceļā caur nierēm, jāapsver glikēmiskās kontroles rūpīga novērošana, devu koriģēšana ieteicamo devu robežās un izmaiņas diabēta ārstēšanā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kombinācijas, ar kurām jāievēro piesardzība lietošanā

Dažas zāles var nelabvēlīgi ietekmēt nieru darbību un paaugstināt laktacidozes risku, piemēram, NSPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes (COX) II inhibitorus, AKE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti un diurētiskie līdzekļi, it sevišķi cilpas diurētiskie līdzekļi. Sākot terapiju vai lietojot šīs zāles kombinācijā ar Vokanamet, nepieciešams rūpīgi monitorēt nieru darbību.

Glikokortikoidiem (sistēmiski un vietēji lietotiem), bēta-2 agonistiem un diurētiskajiem līdzekļiem ir iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Jāinformē pacients un biežāk jānosaka glikozes līmenis asinīs, jo īpaši, uzsākot ārstēšanu ar šāda veida zālēm. Ja nepieciešams, citu zāļu terapijas laikā un pēc tās beigām jākorrigē glikozes līmeni pazeminošo zāļu deva.

Tā kā diurētiskie līdzekļi (it īpaši cilpas diurētiskie līdzekļi) var pavājināt nieru darbību, tie var palielināt ar metformīnu saistītās laktacidozes risku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tikai kanagliflozīna vai Vokanamet lietošanu grūtniecēm, nav pieejami. Kanagliflozīna pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ierobežots daudzums datu neliecina, ka metformīna lietošana grūtniecēm ir saistīta ar palielinātu iedzimtu patoloģiju risku. Metformīna pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo un augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēcdzemdību periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Vokanamet nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja grūtniecība tiek apstiprināta, Vokanamet lietošana ir jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem laktācijas periodā, izmantojot Vokanamet aktīvo vielu kombināciju, nav veikti. Nav zināms, vai kanagliflozīns un/vai tā metabolīti cilvēkiem izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati dzīvniekiem liecina par kanagliflozīna/metabolītu izdalīšanos pienā, kā arī par farmakoloģisku ietekmi zīdītiem pēcnācējiem un jaunām žurkām, kas bijušas pakļautas kanagliflozīna ietekmei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Metformīns nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt. Vokanamet nedrīkst lietot periodā, kad baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Vokanamet ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumos ar dzīvniekiem kanagliflozīnam vai metformīnam ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vokanamet neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja Vokanamet lieto kā papildterapiju kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, kā arī par palielinātu tādu nevēlamu blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu, piemēram, posturāla reiboņa, risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kanagliflozīns

Drošuma profila kopsavilkums

Kanagliflozīna drošums vērtēts 22 645 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 16 334 pacientiem, kuri tika ārstēti ar kombinācijā ar metformīnu lietotu kanagliflozīnu. Turklāt ar 279 pacientiem, no kuriem 186 pacienti tika ārstēti ar papildus metformīna terapijai lietotu kanagliflozīnu, veikts

18 nedēļas ilgs, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 2. fāzes pētījums, kurā zāles lietoja divreiz dienā (50 mg vai 150 mg kanagliflozīna papildus terapijai ar 500 mg metformīna).

Primārais drošuma un panesamības novērtējums tika veikts apkopotā analizē (n = 2313) par četriem 26 nedēļas ilgiem placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem (par monoterapiju un papildterapiju kopā ar metformīnu, metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai metformīnu un pioglitazonu). Biežākās ārstēšanas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības bija hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu, kā arī vulvovagināla kandidoze, urīnceļu infekcija un poliūrija vai pollakiūrija (t.i., bieža urinēšana). Nevēlamās blakusparādības, kuras šajos pētījumos bija par iemeslu ārstēšanas pārtraukšanai $\geq 0,5\%$ no visiem ar kanagliflozīnu ārstētajiem pacientiem, bija vulvovagināla kandidoze (0,7 % pacienšu) un balanīts vai balanopostīts (0,5 % vīriešu dzimuma pacientu). Lai izvērtētu ziņojumus par nevēlamiem notikumiem un identificētu nevēlamās blakusparādības, veikta papildu drošuma analīze (ietverot ilgtermiņa datus) par datiem no visas kanagliflozīna programmas (ar placebo un aktīvu līdzekli kontrolētie pētījumi) (skatīt 2. tabulu) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

2. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir balsfītas uz apvienotu analīzi par ar placebo un aktīvu līdzekli kontrolētiem pētījumiem, kas aprakstīti iepriekš. Šajā tabulā iekļautas arī visā pasaulē novērotās blakusparādības, par kurām ziņots pēc kanagliflozīna reģistrācijas. Tālāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc biežuma un orgānu sistēmu klasēm. Biežuma kategorijas noteiktas, vadoties pēc šādas shēmas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (MedDRA), kuras novērotas ar placebo-^e un aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos^e un pēcreģistrācijas pieredzē, uzskaitījums tabulas veidā

<i>Orgānu sistēmu klase</i> Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	
ļoti bieži	Vulvovagināla kandidoze ^{b, i}
bieži	Balanīts vai balanopostīts ^{b, k} , urīnceļu infekcija ^e (pēc reģistrācijas ziņots par pielonefrītu un urosepsi)
nav zināmi	Starpenes nekrotizējošs fasciīts (Furnjē gangrēna) ^d
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
reti	Anafilaktiska reakcija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
ļoti bieži	Hipoglikēmija, lietojot kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu ^c
retāk	Dehidratācija ^a
reti	Diabētiska ketoacidoze ^b
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	Posturāls reibonis ^a , samaņas zudums ^a
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	Hipotensija ^a , ortostatiska hipotensija ^a
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
bieži	Aizcietējums, slāpes ^f , slikta dūša
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
retāk	Fotosensitivitāte, izsitumi ^g , nātrene

reti	Angioedēma
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
retāk	Kaula lūzums ^h
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
bieži retāk	Poliūrija vai pollakiūrija ⁱ Nieru mazspēja (galvenokārt saistībā ar šķidrumsa zudumu)
<i>Izmeklējumi</i>	
bieži retāk	Dislipidēmija ^l , palielināts hematokrīts ^{b, m} Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^{b, n} , paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs ^{b, o} , paaugstināts kālija līmenis asinīs ^{b, p} , paaugstināts fosfātu līmenis asinīs ^q
<i>Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas</i>	
nav zināmi	Apakšējās ekstremitātes amputācija (galvenokārt kājas pirkstu un līdz pēdas vidusdaļai), īpaši pacientiem ar augstu sirds slimības risku ^b

^a Saistībā ar šķidrumsa zudumu; skatīt 4.4. apakšpunktu un nevēlamo blakusparādību (NB) raksturojumu (tālāk).

^b Skatīt 4.4. apakšpunktu un NB raksturojumu (tālāk).

^c Skatīt NB raksturojumu (tālāk).

^d Skatīt 4.4. apakšpunktu.

^e Drošuma datu profili no atsevišķiem pamatpētījumiem (tostarp no pētījumiem, kuros piedalījušies pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem; gados vecāki pacienti [no ≥ 55 līdz ≤ 80 gadu vecumam; pacienti ar palielinātu KV un nieru risku] kopumā atbilda šajā tabulā minētajām nevēlamajām blakusparādībām.

^f Termins “slāpes” nozīmē slāpes, sausuma sajūtu mutē vai polidipsiju.

^g Termins “izsitumi” nozīmē eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus vai vezikulozus izsitumus.

^h Informāciju par kaulu lūzumiem skatīt NB raksturojumā (tālāk).

ⁱ Termins “poliūrija vai pollakiūrija” nozīmē poliūriju, pollakiūriju, neatliekamai vajadzību urinēt, niktūriju vai pastiprinātu urīna veidošanos.

^j Termins “vulvovagināla kandidoze” nozīmē vulvovaginālu kandidozi, vulvovaginālu sēnīšu infekciju, vulvovaginītu, vaginālu infekciju, vulvītu vai dzimumorgānu sēnīšu infekciju.

^k Termins “balanīts vai balanopostīts” nozīmē balanītu, balanopostītu, *candida* balanītu vai dzimumorgānu sēnīšu infekciju.

^l Vidējais palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā, salīdzinot ar placebo, bija: kopējam holesterīnam līmenim attiecīgi 3,4 % un 5,2 %, salīdzinot ar 0,9 %; ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 9,4 % un 10,3 %, salīdzinot ar 4,0 %; ZBL-holesterīna līmenim attiecīgi 5,7 % un 9,3 %, salīdzinot ar 1,3 %; ne-ABL-holesterīna līmenim attiecīgi 2,2 % un 4,4 %, salīdzinot ar 0,7 %; triglicerīdu līmenim attiecīgi 2,4 % un 0,0 %, salīdzinot ar 7,6 %.

^m Vidējais hematokrīta palielinājums no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,4 % un 2,5 %, salīdzinot ar 0,0 % placebo grupā.

ⁿ Vidējā kreatinīna līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 2,8 % un 4,0 %, salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.

^o Vidējā atlieku slāpekļa asinīs līmeņa izmaiņa procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 17,1 % un 18,0 %, salīdzinot ar 2,7 % placebo grupā.

^p Vidējā kālija līmeņa izmaiņa asinīs procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 0,5 % un 1,0 %, salīdzinot ar 0,6 % placebo grupā.

^q Vidējā fosfātu līmeņa izmaiņa serumā procentos no terapijas sākuma kanagliflozīna 100 mg un 300 mg grupā bija attiecīgi 3,6 % un 5,1 % salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Apakšējās ekstremitātes amputācija

Kā novērots integrētajā programmā CANVAS, kuras laikā notika divi plaši, ilgtermiņa, randomizēti, placebo kontrolēti pētījumi CANVAS un CANVAS-R, to laikā novērtējot 10134 pacientus, kanagliflozīna lietošana 2. tipa diabēta slimniekiem ar diagnosticētu sirds-asinsvadu sistēmas slimību

vai vismaz diviem tās riska faktoriem bija saistīta ar apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku. Atšķirības tika novērotas jau no terapijas 26. nedēļas. Pacienti, kas piedalījās pētījumā CANVAS un CANVAS-R, tika novēroti attiecīgi 5,7 un 2,1 gadu. Neatkarīgi no ārstēšanas ar kanagliflozīnu vai placebo lietošanas lielāks amputācijas risks bija pacientiem, kam pētījuma sākumā anamnēzē bija amputācija, perifēro asinsvadu slimība vai neiropātija. Apakšējo ekstremitāšu amputācijas risks nebija atkarīgs no devas lieluma. Integrētajā programmā CANVAS iegūtie rezultāti, kas saistīti ar amputācijām, ir parādīti 3. tabulā.

Ilgstošā pētījumā par nieru slimību iznākumiem, iesaistot 2. tipa cukura diabēta slimniekus (n = 4397), kuriem vienlaikus bija diabētiska nieru slimība, atšķirīgs risks, ka pēc 100 mg kanagliflozīna devu vai placebo lietošanas tiks amputētas kājas, nav novērots (1,2, salīdzinot ar 1,1 gadījumu uz 100 pacientgadiem, RA = 1,11, 95 % TI 0,79–1,56; skatīt 4.4. apakšpunktu). Citā kanagliflozīna pētījumā par kanagliflozīna lietošanu 2. tipa diabēta slimniekiem tika iekļauti 8114 pacientu no kopējās diabēta slimnieku populācijas, un salīdzinājumā ar kontroles grupu netika novērota apakšējo ekstremitāšu amputāciju riska atšķirība.

3. tabula. Apvienotie analīžu rezultāti par amputāciju biežumu pētījumā CANVAS un CANVAS-R

	Placebo n = 4344	kanagliflozīns n = 5790
Kopējais to pacientu skaits, kuriem bijuši gadījumi, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Sastopamības biežums (100 pacientgados)	0,34	0,63
RA (95 % TI) salīdzinājumā ar placebo		1,97 (1,41;2,75)
Maznozīmīga amputācija, n (%) [*]	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Nozīmīga amputācija, n (%) [†]	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Piebilde: sastopamības biežuma aprēķina pamatā ir to pacientu skaits, kuriem izdarīta vismaz viena amputācija, nevis amputācijas gadījumu kopskaits. Aprēķinātais pacientu novērošanas laiks ir laiks no 1. dienas līdz pirmās amputācijas datumam. Dažiem pacientiem tika izdarīta vairāk nekā viena amputācija. Maznozīmīgo un nozīmīgo amputāciju procentuālā daļa katram pacientam ir aprēķināta pēc augstākā līmeņa amputācijas.

* Kāju pirksti un līdz pēdas vidusdaļai.

† Pie potītes, zem ceļa un virs ceļa.

Abās programmas CANVAS terapijas grupās pacientiem, kuriem bija amputācija, vietas, kur amputācijas notika visbiežāk (71 % gadījumu), bija kāju pirksti un pēdas vidusdaļa (skatīt 3. tabulu). Vairākas amputācijas (dažas - abās apakšējās ekstremitātēs) tika novērotas reti un abās terapijas grupās šādu amputāciju daļa bija līdzīga.

Abās terapijas grupās visbiežākās patoloģijas, kuru dēļ bija nepieciešamas amputācijas, bija apakšējo ekstremitāšu infekcijas, diabētiskas pēdu čūlas, perifēro artēriju slimība un gangrēna (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar šķidruma zudumu saistītās nevēlamās blakusparādības

Apvienotā analīzē par četriem 26 nedēļas ilgiem ar placebo kontrolētiem pētījumiem visu nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija, dehidratācija un samaņas zudums), sastopamība bija 1,2 % kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā, 1,3 % kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā un 1,1 % placebo grupā. Sastopamība divos ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos, lietojot kanagliflozīnu, bija līdzīga sastopamībai, lietojot salīdzināšanai izmantotās zāles.

Vienā no īpašajiem ilgtermiņa kardiovaskulārajiem pētījumiem (CANVAS), kurā pacienti kopumā bija vecāki un kurā bija lielāks cukura diabēta komplikāciju biežums, ar šķidruma zudumu saistītu nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums kanagliflozīna 100 mg grupā bija 2,3, kanagliflozīna 300 mg grupā — 2,9, bet placebo grupā — 1,9 gadījumi uz 100 pacientgadiem.

Lai novērtētu šādu nevēlamo blakusparādību riska faktoros, tika veikta lielāka apkopotā analīze (N = 12 441) par pacientiem no 13 kontrolētiem 3. un 4. fāzes pētījumiem, ietverot abas kanagliflozīna devas. Šajā apkopotajā analīzē lielāka šādu nevēlamo blakusparādību sastopamība kopumā bija pacientiem, kuri lietoja cilpas diurētiskos līdzekļus, pacientiem, kuriem sākotnējā aGFĀ vērtība bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz 60 ml/min/1,73 m², kā arī pacientiem, kuru vecums bija ≥ 75 gadi. Pacientiem, kuri lietoja cilpas diurētiķus, 100 mg kanagliflozīna grupā sastopamības biežums bija 5,0 un 300 mg kanagliflozīna grupā - 5,7 gadījumi salīdzinājumā ar 4,1 gadījumu uz 100 iedarbības pacientgadiem kontroles grupā. Pacientiem, kuriem sākotnējais aGFĀ bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz < 60 ml/min/1,73 m², 100 mg kanagliflozīna grupā sastopamības biežums bija 5,2 un 300 mg kanagliflozīna grupā - 5,4 gadījumi salīdzinājumā ar 3,1 gadījumu uz 100 iedarbības pacientgadiem kontroles grupā. Pacientiem no 75 gadu vecuma sastopamības biežums 100 mg kanagliflozīna grupā bija 5,3 un 300 mg kanagliflozīna grupā - 6,1 gadījums salīdzinājumā ar 2,4 gadījumiem uz 100 iedarbības pacientgadiem kontroles grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Īpašā kardiovaskulārajā pētījumā un lielāka mēroga apkopotajā analīzē, kā arī īpašā pētījumā par nieru slimību iznākumiem, saistībā ar kanagliflozīnu nepalielinājās ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu skaits tādu nevēlamo blakusparādību dēļ, kas saistītas ar šķidruma zudumu, un būtisku nevēlamo blakusparādību, kas būtu saistītas ar šķidruma zudumu, biežums.

Hipoglikēmija papildterapijas gadījumā kopā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli

Visās ārstēšanas grupās, tostarp placebo grupā, lietojot zāles monoterapijā vai papildus metformīnam, hipoglikēmijas biežums bija neliels (aptuveni 4 %). Ja kanagliflozīnu pievienoja insulīna terapijai, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 49,3 %, 48,2 % un 36,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu, un smaga hipoglikēmija radās attiecīgi 1,8 %, 2,7 % un 2,5 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu. Ja kanagliflozīnu pievienoja terapijai ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, hipoglikēmiju novēroja attiecīgi 4,1 %, 12,5 % un 5,8 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā un placebo ārstēto pacientu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšu infekcijas

Vulvovagināla kandidoze (ieskaitot vulvovaginītu un vulvovaginālu sēnīšu infekciju) novērota attiecīgi 10,4 % un 11,4 % ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā ārstēto pacientu, atšķirībā no 3,2 % pacientu placebo grupā. Lielākā daļa vulvovaginālas kandidozes gadījumu radās pirmo četru kanagliflozīna terapijas mēnešu laikā. 2,3 % kanagliflozīnu lietojošo pacientu pieredzēja vairāk nekā vienu infekciju. Kopumā kanagliflozīna lietošanu vulvovaginālas kandidozes dēļ pārtrauca 0,7 % visu pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Programmā CANVAS kanagliflozīna grupā infekcijas ilguma mediāna bija lielāka, salīdzinot ar placebo grupu.

Kandidu izraisīta balanīta vai balanopostīta sastopamības biežums vīriešiem bija attiecīgi 2,98 un 0,79 gadījumi uz 100 pacientgadiem kanagliflozīna un placebo grupā. Starp vīriešiem, kuri lietoja kanagliflozīnu, 2,4 % pacientu bija vairāk nekā viena infekcija. Starp vīriešu dzimuma pacientiem tādu gadījumu sastopamība, kuros kandidu izraisīta balanīta vai balanopostīta dēļ bija jāpārtrauc terapija, bija 0,37 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēc kanagliflozīna vai placebo lietošanas ziņots attiecīgi par 0,39 un 0,07 fimozes gadījumiem uz 100 pacientgadiem. Pēc kanagliflozīna vai placebo lietošanas apgraižošana tika izdarīta attiecīgi 0,31 un 0,09 gadījumos uz 100 pacientgadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Urīnceļu infekcijas

Klīniskajos pētījumos saistībā ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā par urīnceļu infekcijām ziņots biežāk (attiecīgi 5,9 % un 4,3 % gadījumu) nekā saistībā ar placebo (4,0 %). Lielākā daļa infekciju bija vieglas līdz vidēji smagas un nepalielināja būtisku nevēlamo blakusparādību biežumu. Šajos pētījumos pacientiem bija vērojama atbildes reakcija uz standarta ārstēšanu, vienlaikus turpinot lietot kanagliflozīnu.

Tomēr pēcreģistrācijas periodā ir ziņots, ka ar kanagliflozīnu ārstētajiem pacientiem ir bijuši komplikētu urīnceļu infekciju, tai skaitā pielonefrīta un urosepses gadījumi, kuru dēļ ārstēšana bieži ir bijusi jāpārtrauc.

Kaulu lūzumi

Sirds un asinsvadu slimību pētījumā CANVAS, kurā tika ārstēti 4327 pacienti ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību vai vismaz diviem tās riska faktoriem, visu apstiprināto kaulu lūzumu sastopamības biežums bija 1,6, 1,8 un 1,1 gadījums uz 100 novērošanas pacientgadiem attiecīgi 100 mg kanagliflozīna, 300 mg kanagliflozīna un placebo grupā, un sākotnēji lūzumu biežuma atšķirību novēroja pirmajās 26 terapijas nedēļās.

Divos citos ilgtermiņa pētījumos un pētījumos, kuros bija iesaistīti vispārējās populācijas cukura diabēta slimnieki, pēc kanagliflozīna vai kontroles līdzekļa lietošanas kaulu lūzumu riska atšķirības netika novērotas. Otrajā pētījumā par ietekmi uz sirds-asinsvadu sistēmu (CANVAS-R) starp 5807 ārstētajiem pacientiem, kam bija diagnosticēta sirds-asinsvadu sistēmas slimība vai vismaz divi tās riska faktori, pēc kanagliflozīna vai placebo lietošanas apstiprinātu kaulu lūzumu sastopamība bija attiecīgi 1,1 un 1,3 gadījumi uz 100 novērošanas pacientgadiem.

Ilgtermiņa pētījumā par nieru slimību iznākumiem, kura laikā tika ārstēti 4397 pacienti, kuriem vienlaikus bija 2. tipa cukura diabēts un diabētiska nieru slimība, visu apstiprināto kaulu lūzumu gadījumu sastopamība gan 100 mg kanagliflozīna devu, gan placebo grupā bija 1,2 gadījumi uz 100 novērošanas pacientgadiem. Citā pētījumā par 2. tipa cukura diabēta ārstēšanu ar kanagliflozīnu, kurā bija iekļauti 7729 pacienti no kopējās diabēta slimnieku populācijas un kurā bija apstiprināti kaulu lūzumu gadījumi, visu apstiprināto kaulu lūzumu gadījumu sastopamība kanagliflozīna un kontroles grupā bija attiecīgi 1,2 un 1,1 gadījums uz 100 novērošanas pacientgadiem. Pēc 104 terapijas nedēļām kanagliflozīnam nebija nevēlamas ietekmes uz kaulu minerālbilvumu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Apvienotā analīzē par 13 ar placebo un ar aktīvo vielu kontrolētiem pētījumiem drošuma profils gados vecākiem pacientiem kopumā bija līdzīgs kā jaunākiem pacientiem. Pacientiem, kuru vecums bija ≥ 75 gadi, biežāk bija vērojamas nevēlamās blakusparādības, kuras saistītas ar šķidruma zudumu (piemēram, posturāls reibonis, ortostatiska hipotensija, hipotensija): to sastopamība kanagliflozīna 100 mg vienreiz dienā, kanagliflozīna 300 mg vienreiz dienā un kontroles grupā bija attiecīgi 5,3, 6,1 un 2,4 gadījumi uz 100 iedarbības pacientgadiem. Kanagliflozīna 100 mg un kanagliflozīna 300 mg grupā tika ziņots par aGFĀ vērtības samazinājumu (attiecīgi par 3,4 un 4,7 ml/min/1,73 m²); salīdzinājumam, kontroles grupā tas bija 4.2 ml/min/1,73 m². Pacientu grupās, kuri lietoja 100 vai 300 mg kanagliflozīna devas vai saņēma placebo, sākotnējais vidējais aGFĀ bija attiecīgi 62,5, 64,7 un 63,5 ml/min/1,73 m² (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem, kuriem sākotnējais aGFĀ bija < 60 ml/min/1,73 m², bija lielāks ar šķidruma zudumu saistīto nevēlamo blakusparādību (piemēram, posturāla reiboņa, ortostatiskas hipotensijas, hipotensijas) sastopamības biežums – pēc 100 vai 300 mg kanagliflozīna devu vai placebo lietošanas tas bija attiecīgi 5,3, 5,1 un 3,1 gadījums uz 100 iedarbības pacientgadiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem biežāk tika novērots paaugstināts kālija līmenis serumā – pēc 100 vai 300 mg kanagliflozīna devu vai placebo lietošanas šīs parādības sastopamība bija attiecīgi 4,9, 6,1 un 5,4 gadījumi uz 100 iedarbības pacientgadiem. Kopumā paaugstināšanās bija pārejoša, un tās dēļ nebija nepieciešama specifiska ārstēšana.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem pēc abu kanagliflozīna devu lietošanas tika novērota serumā esošā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās par 9,2 $\mu\text{mol/l}$ un atlieku slāpekļa līmeņa

paaugstināšanās par 1,0 mmol/l. Vairāk izteiktas aGFĀ samazināšanās (> 30 %) sastopamības biežums jebkurā terapijas posmā pēc 100 mg kanagliflozīna, 300 mg kanagliflozīna un placebo lietošanas bija attiecīgi 7,3, 8,1 un 6,5 gadījumi uz 100 iedarbības pacientgadiem. Vērtējot pēc pēdējā sākotnējā rādītāja, šādas samazināšanās sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar 100 mg kanagliflozīna, bija 3,3, ar 300 mg kanagliflozīna – 2,7 un, saņemot placebo 3,7 gadījumi uz 100 iedarbības pacientgadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar kanagliflozīnu ārstētajiem pacientiem neatkarīgi no sākotnējā aGFĀ tas terapijas sākumā samazinājās. Vēlāk, turpinot terapiju, esošais aGFĀ saglabājās vai pakāpeniski palielinājās. Pēc terapijas pārtraukšanas atjaunojās vidējais sākotnējais aGFĀ, un tas liecina, ka šādas nieru darbības pārmaiņas var būt saistītas ar hemodinamikas pārmaiņām.

Metformīns

4. tabulā pēc OSK un biežuma kategorijas minētas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kuri saņēmuši metformīnu monoterapijas veidā, un kas nav novērotas pacientiem, kuri saņēmuši kanagliflozīnu. Informācija par biežuma kategorijām ir balstīta uz metformīna zāļu aprakstā pieejamo informāciju.

4. tabula. Metformīna nevēlamo blakusparādību biežums klīniskajā pētījumā un pēcreģistrācijas periodā

<i>Orgānu sistēmas klase</i> Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
bieži	B ₁₂ vitamīna līmeņa pazemināšanās/deficīts ^a
ļoti reti	Laktacidoze
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
bieži	Garšas traucējumi
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
ļoti bieži	Kuņģa-zarnu trakta simptomi ^b
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
ļoti reti	Eritēma, nieze, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
ļoti reti	Aknu funkcionālo rādītāju novirzes, hepatīts

^a Pēc metformīna lietošanas bieži var pazemināties B₁₂ vitamīna līmenis, tādēļ var rasties klīniski nozīmīgs B₁₂ vitamīna deficīts (piemēram, megaloblastiska anēmija). Zema B₁₂ vitamīna līmeņa risku paaugstina metformīna devas palielināšana, ilgāka terapija un (vai) pacientu riska faktori, par kuriem ir zināms, ka tie izraisa B₁₂ vitamīna deficītu. Šādiem pacientiem ieteicams periodiski pārbaudīt B₁₂ vitamīna līmeni.

^b Gastrointestinālie simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums, biežāk rodas terapijas sākumā un vairumā gadījumu izzūd paši no sevis.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kanagliflozīns

Vienreizējas kanagliflozīna devas līdz 1600 mg veseliem indivīdiem un kanagliflozīna 300 mg divreiz dienā 12 nedēļu garumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kopumā bija labi panesamas.

Metformīns

Hipoglikēmija ar metformīna hidrohlorīda devām līdz 85 g nav novērota, tomēr šādos gadījumos ir radusies laktacidoze. Lielas metformīna devas pārdozēšanas vai papildu riska gadījumā var rasties laktacidoze. Laktacidoze ir ārkārtējs medicīniskais stāvoklis, ko nepieciešams ārstēt slimnīcā. Visefektīvākā metode laktātjonu un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze.

Terapija

Vokanamet pārdozēšanas gadījumā ir lietderīgi izmantot ierastos atbalstošos pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos masu no kuņģa-zarnu trakta, nodrošināt klīnisko uzraudzību un nepieciešamības gadījumā veikt klīniskus pasākumus atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa. Visefektīvākā metode laktātjonu un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze. Četras stundas ilgā hemodialīzes sesijā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums. Nav paredzams, ka kanagliflozīnu varētu izvadīt peritoneālās dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, asins glikozes līmeni pazeminošo zāļu kombinācijas. ATĶ kods: A10BD16.

Darbības mehānisms

Vokanamet ir kombinācija, kuru veido divas perorālas glikozes līmeni pazeminošas zāles ar atšķirīgu un savstarpēji papildinošu darbības mehānismu: SGLT2 transportproteīna inhibitori kanagliflozīns un biguanīdu grupas līdzeklis metformīna hidrohlorīds.

Kanagliflozīns

SGLT2 transportproteīns, kas ekspresējas proksimālajos nieru kanāliņos, nosaka lielāko daļu izfiltrētās glikozes reabsorbcijas no kanāliņu lūmena. Ir pierādīts, ka pacientiem ar cukura diabētu notiek pastiprināta glikozes reabsorbcija nierēs, kas var veicināt pastāvīgi paaugstinātu glikozes koncentrāciju asinīs. Kanagliflozīns ir perorāli aktīvs SGLT2 inhibitors. Inhibējot SGLT2, kanagliflozīns samazina izfiltrētās glikozes reabsorbciju, pazemina glikozes nieru sliekšņa vērtību (RT_G) un tādējādi pastiprina GIAU, neatkarīgi no insulīna pazeminot paaugstināto glikozes koncentrāciju plazmā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Pastiprinātā GIAU pēc SGLT2 inhibēšanas izraisa arī osmotisku diurēzi, un diurētiskais efekts pazemina sistolisko asinsspiedienu; pastiprinoties GIAU, tiek zaudētas kalorijas un līdz ar to samazinās ķermeņa masa, kas pierādīts pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar 2. tipa cukura diabētu.

Kanagliflozīna darbība, pastiprinot GIAU un nepastarpināti pazeminot glikozes koncentrāciju plazmā, ir neatkarīga no insulīna. Kanagliflozīna klīniskajos pētījumos novērots uzlabojums, vērtējot bēta šūnu funkcijas homeostāzes modeli (bēta šūnu HOMA), kā arī labāka bēta šūnu reakcija insulīna sekrēcijas ziņā pēc jauktas ēdienreizes slodzes testa.

3. fāzes pētījumos, pirms ēdienreizes lietojot 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā, tika panākts izteiktāks postprandiālās glikozes vērtību svārstību samazinājums nekā ar devu 100 mg vienreiz dienā. Iespējams, daļēji šādu 300 mg kanagliflozīna devas iedarbību nosaka lokāla SGLT1 (kas ir nozīmīgs glikozes transportētājs zarnās) inhibēšana zarnu traktā, kas saistīta ar pārejoši augstu kanagliflozīna koncentrāciju zarnu lūmenā pirms zāļu uzsūkšanās (kanagliflozīns ir vājš SGLT1 transportproteīna inhibitors). Pētījumos nav konstatēta glikozes malabsorbcija kanagliflozīna ietekmē.

Metformīns

Metformīns ir biguanīds ar antihiperглиkēmisku iedarbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju un tādējādi neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var darboties saskaņā ar trīs mehānismiem:

- tas samazina glikozes veidošanos aknās, inhibējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi;
- muskuļos tas palielina jutīgumu pret insulīnu, uzlabojot perifēro glikozes uzņemšanu un izmantošanu;
- tas kavē glikozes uzsūkšanos zarnu traktā.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Metformīns palielina membrānu glikozes transporta molekulu GLUT-1 un GLUT-4 transporta kapacitāti.

Cilvēkiem metformīns neatkarīgi no tā ietekmes uz glikēmiju labvēlīgi iespaido lipīdu metabolismu. Tas pierādīts kontrolētos vidēja ilguma vai ilgtermiņa klīniskajos pētījumos, lietojot terapeitiskas devas: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL-H un triglicerīdu līmeni.

Kanagliflozīna farmakodinamiskā iedarbība

Pēc vienreizējas un vairākām perorālām kanagliflozīna devām pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu tika novērota no devas atkarīga RT_G vērtības samazināšanās un GIAU pastiprināšanās. Ja sākotnējā RT_G vērtība bija aptuveni 13 mmol/l, tad 1. fāzes pētījumos ar 300 mg dienas devu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu bija vērojams maksimālais 24 stundu vidējās RT_G vērtības samazinājums līdz aptuveni 4 mmol/l līdz 5 mmol/l, kas liecina par zemu ārstēšanas izraisītas hipoglikēmijas risku. RT_G sliekšņa vērtības samazināšanās indivīdiem ar 2. tipa cukura diabētu izraisīja pastiprinātu GIAU, kas 1. fāzes pētījumos, lietojot 100 mg vai 300 mg kanagliflozīna, bija no 77 g dienā līdz 119 g dienā; novērotā GIAU ir saistīta ar 308 kcal līdz 476 kcal zudumu dienā. RT_G vērtības samazinājums un GIAU pieaugums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu saglabājās visā 26 nedēļas ilgajā zāļu lietošanas periodā. Novēroja vidēji izteiktu dienā izvadītā urīna tilpuma pieaugumu (parasti < 400 ml līdz 500 ml), kas mazinājās pēc zāļu lietošanas vairāku dienu garumā. Kanagliflozīns pārejoši pastiprināja urīnskābes izvadīšanu (pieaugums par 19 % salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību 1. dienā, bet pēc tam tas samazinājās līdz 6 % 2. dienā un 1 % 13. dienā). To pavadīja noturīga urīnskābes koncentrācijas serumā pazemināšanās aptuveni par 20 %.

Vienas devas pētījumā 2. tipa cukura diabēta pacientiem ārstēšana ar 300 mg pirms jauktas maltītes aizkavēja glikozes uzsūkšanos no zarnu trakta un ar nierēm saistīta, kā arī ar tām nesaistīta mehānisma starpniecību pazemināja glikozes līmeni pēc ēšanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Neatņemamas 2. tipa cukura diabēta ārstēšanas sastāvdaļas ir gan glikēmijas kontroles uzlabošana, gan ar sirds-asinsvadu sistēmu saistītās saslimstības un mirstības mazināšana.

Ir pētīta kanagliflozīna un metformīna vienlaicīga lietošana pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kad tikai ar metformīna vai metformīna un citu glikozes līmeni pazeminošu zāļu lietošanu nav iespējams nodrošināt pienācīgu kontroli.

Klīniskās efektivitātes pētījumi ar Vokanamet nav veikti, tomēr ir pierādīta Vokanamet un vienlaicīgi, bet atsevišķu tablešu veidā lietota kanagliflozīna un metformīna bioekvivalence veselām pētāmajām personām.

Kanagliflozīns

Glikēmijas kontroles efektivitāte un drošums

Desmit dubultmaskētos, kontrolētos klīniskās efektivitātes un drošuma pētījumos, lai novērtētu kanagliflozīna ietekmi uz glikēmijas kontroli, piedalījās kopumā 10 501 pacients ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 5151 pacients, kas ārstēti ar kanagliflozīnu kombinācijā ar metformīnu. Ar kanagliflozīnu ārstēto pacientu dalījums pēc rases bija šāds: 72 % piederēja baltajai rasei, 16 % — aziātu rasei, 5 % — melnajai rasei un 8 % — citām grupām. 17 % pacientu bija spāņu izcelsmes. 58 % pacientu bija vīrieši. Kopumā pacientu vidējais vecums bija 59,5 gadi (diapazons no 21 gada līdz 96 gadiem), un 3135 pacientiem bija ≥ 65 gadi, un 513 pacientiem bija ≥ 75 gadi. 58 % pacientu ķermeņa masas indekss (KMI) bija ≥ 30 kg/m². Klīniskās izstrādes programmas laikā tika vērtēti 1085 pacienti, kuriem sākotnējais aGFĀ bija no 30 ml/min/1,73 m² līdz < 60 ml/min/1,73 m².

Ar placebo kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīnu pētīja, lietojot divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, divkāršajā terapijā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, kā zāles papildus insulīnam un kā monoterapiju (5. tabula). Kopumā kanagliflozīns salīdzinājumā ar placebo radīja klīniski un statistiski nozīmīgus ($p < 0,001$) rezultātus attiecībā uz glikēmijas kontroli, tostarp HbA_{1c}, tādu pacientu procentuālo daudzumu, kuriem tika sasniegta glikozētā hemoglobīna (HbA_{1c}) vērtība < 7 %, glikozes koncentrācijas tukšā dūšā (*fasting plasma glucose – FPG*) izmaiņām salīdzinājumā ar pētījuma sākumu un glikozes koncentrāciju 2 stundas pēc ēšanas (*postprandial glucose – PPG*). Turklāt salīdzinājumā ar placebo novēroja arī ķermeņa masas samazinājumu un sistoliskā asinsspiediena pazeminājumu.

Kanagliflozīnu pētīja arī lietojot trīskāršā terapijā kopā ar metformīnu un sitagliptīnu, devu nosakot ar titrēšanas shēmas palīdzību, kurā sākuma deva bija 100 mg, kas jau 6. nedēļā tika titrēta līdz 300 mg pacientiem, kuriem bija nepieciešama glikēmijas papildu kontrole, ja viņiem bija adekvāts aprēķinātais GFĀ un viņi labi panesa 100 mg kanagliflozīna (5. tabula). Ar titrēšanas shēmu sasniegtā kanagliflozīna deva salīdzinājumā ar placebo radīja klīniski un statistiski nozīmīgus ($p < 0,001$) glikēmijas kontroles rezultātus, tostarp HbA_{1c} un FPG izmaiņas, salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību, kā arī statistiski nozīmīgu ($p < 0,01$) tādu pacientu, kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7 %, procentuālā daudzuma palielināšanos. Turklāt salīdzinājumā ar placebo novēroja arī ķermeņa masas samazināšanos un sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti no placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem^a

	Divkāršā terapija kopā ar metformīnu (26 nedēļas)		
	Kanagliflozīns + metformīns		Placebo + metformīns (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,94	7,95	7,96
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (korigētā vidējā vērtība)	-0,79	-0,94	-0,17
Atšķirība no placebo (korigētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	88,7	85,4	86,7
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (korigētā vidējā vērtība)	-3,7	-4,2	-1,2

Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/P ^c
Trīskāršā terapija kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums		Placebo + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N = 156)
	100 mg (N = 156)	300 mg (N = 157)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,13	8,13	8,12
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,85	-1,06	-0,13
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7 %	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	93,5	93,5	90,8
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-2,1	-2,6	-0,7
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/P ^c
Terapija papildus insulīnam^d (18 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + insulīns		Placebo + insulīns (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,33	8,27	8,20
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,63	-0,72	0,01
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	96,9	96,7	97,7
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-1,8	-2,3	0,1
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (97,5 % TI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/P ^c
Trīskāršā terapija ar metformīnu and sitagliptīnu^e (26 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns un sitagliptīns^g (N = 107)		Placebo + metformīns un sitagliptīns (N = 106)
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,53		8,38
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,91		-0,01
Atšķirība no placebo (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)		
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7 %	32 ^f		12

Glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā (mg/dl)		
Sākotnējā vērtība (vidēji)	186	180
Izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo vērtību (koriģēta vidējā vērtība)	-30	-3
Atšķirība no placebo (koriģēta vidējā vērtība) (95% TI)	-27 ^b (-40; -14)	
Ķermeņa masa		
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	93,8	89,9
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģēta vidējā vērtība)	-3,4	-1,6
Atšķirība no placebo (koriģēta vidējā vērtība) (95% TI)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)	

^a Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas “glābšanas” terapijas.

^b $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo.

^c Nav piemērojams.

^d Kanagliflozīns papildus insulīnam (kopā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm vai bez tām).

^e 100 mg kanagliflozīna deva, kas pakāpeniski palielināta līdz 300 mg.

^f $p < 0,01$, salīdzinot ar placebo.

^g 90,7% pētāmajām personu kanagliflozīna grupā devu pakāpeniski palielināja līdz 300 mg.

Papildus iepriekš minētajiem pētījumiem ar glikēmiju saistītie efektivitātes rezultāti 18 nedēļas ilgā divkāršās terapijas apakšpētījumā kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un 26 nedēļas ilgā trīskāršās terapijas pētījumā kopā ar metformīnu un pioglitazonu, kopumā bija līdzīgi citos pētījumos novērotajiem.

Īpaši tam paredzētā pētījumā pierādīts, ka divreiz dienā lietots kanagliflozīns 50 mg vai 150 mg devā divkāršās terapijas veidā kopā ar metformīnu izraisīja klīniski un statistiski nozīmīgus ($p < 0,001$) glikēmijas kontroles rezultātus, salīdzinot ar placebo, tai skaitā HbA_{1c} līmeni, to pacientu procentuālo daudzumu, kuriem panāca HbA_{1c} < 7 %, FPG samazināšanās, salīdzinot ar pētījuma sākumu, un ķermeņa masas samazināšanās, kā redzams 6. tabulā.

6. tabula. Ar placebo kontrolēta klīniskā pētījuma efektivitātes rezultāti, lietojot kanagliflozīnu divreiz dienā^a

	Kanagliflozīns		Placebo (N = 93)
	50 mg divreiz dienā (N = 93)	150 mg divreiz dienā (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Pētījuma sākumā (vidējā vērtība)	7,63	7,53	7,66
Izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu (koriģēta vidējā vērtība)	-0,45	-0,61	-0,01
Starpība, salīdzinot ar placebo (koriģēta vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/P ^c
To pacientu daudzums (%), kuriem panāca HbA_{1c} < 7 %	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Ķermeņa masa			
Pētījuma sākumā (vidējā vērtība), kg	90,59	90,44	90,37
Izmaiņas procentos, salīdzinot ar pētījuma sākumu (koriģēta vidējā vērtība)	-2,8	-3,2	-0,6
Starpība, salīdzinot ar placebo (koriģēta vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā pacientu grupa, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā.

^b $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo.

^c Nav piemērojams.

^d $p = 0,013$, salīdzinot ar placebo.

Ar aktīvu līdzekli kontrolēti pētījumi

Kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, kā arī ar sitagliptīnu trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (7. tabula). Lietojot kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu, tika panākts līdzīgs HbA_{1c} vērtības samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, bet ar 300 mg tika panākti labāki ($p < 0,05$) HbA_{1c} samazinājuma rādītāji nekā ar glimepirīdu, tādējādi pierādot vismaz līdzvērtīgu efektivitāti. Mazāka daļa pacientu, kas bija ārstēti ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā (5,6 %) vai kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā (4,9 %), pieredzēja vismaz vienu hipoglikēmijas epizodi/notikumu 52 nedēļas ilgās ārstēšanas laikā, salīdzinot ar grupu, kas tika ārstēta ar glimepirīdu (34,2 %). Pētījumā, kurā kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā salīdzināja ar sitagliptīnu 100 mg trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, tika pierādīts, ka kanagliflozīns izraisa vismaz līdzvērtīgu ($p < 0,05$) un izteiktāku ($p < 0,05$) HbA_{1c} vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar sitagliptīnu. Hipoglikēmijas epizožu/notikumu sastopamība, lietojot kanagliflozīnu 300 mg un sitagliptīnu 100 mg, bija attiecīgi 40,7 % un 43,2 %. Novēroja arī būtisku ķermeņa masas un sistoliskā asinsspiediena vērtību pazeminājumu salīdzinājumā ar glimepirīdu un sitagliptīnu.

7. tabula. Efektivitātes rezultāti klīniskajiem pētījumiem, kas kontrolēti ar aktīvu līdzekli^a

Salīdzinājumā ar glimepirīdu divkāršajā terapijā kopā ar metformīnu (52 nedēļas)			
	Kanagliflozīns + metformīns		Glimepirīds (titrēts) + metformīns (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	7,78	7,79	7,83
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-0,82	-0,93	-0,81
Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7 %	53,6	60,1	55,8
Ķermeņa masa			
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	86,8	86,6	86,6
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-4,2	-4,7	1,0
Atšķirība no glimepirīda (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/P ^c
Salīdzinājumā ar sitagliptīnu trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (52 nedēļas)			
	Kanagliflozīns 300 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N = 377)		Sitagliptīns 100 mg + metformīns un sulfonilurīnvielas atvasinājums (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,12		8,13
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-1,03		-0,66

Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/P ^c
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7 %	47,6	35,3
Ķermeņa masa		
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	87,6	89,6
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-2,5	0,3
Atšķirība no sitagliptīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/P ^c

^a Ārstēt paredzētā populācija, izmantojot pēdējo novērojumu pētījumā pirms glikēmijas “glābšanas” terapijas.

^b p < 0,05.

^c Nav piemērojams.

^d p < 0,001.

Kanagliflozīns sākotnējā kombinētā terapijā ar metformīnu

Kanagliflozīns tika vērtēts kombinētā terapijā ar metformīnu, kas bija sākotnējā kombinētā terapija pacientiem ar 2. tipa diabētu, kuru nebija ietekmējusi diēta un fiziskās aktivitātes. 100 mg kanagliflozīna un 300 mg kanagliflozīna kombinācijā ar ilgstošas darbības metformīnu statistiski nozīmīgi vairāk samazināja HbA_{1c}, salīdzinot ar atbilstošu kanagliflozīna devu (100 mg un 300 mg) monoterapiju un ilgstošas darbības metformīna monoterapiju (8. tabula).

8. tabula. 26 nedēļas ilgā aktīvi kontrolētā kanagliflozīna kā sākotnējās kombinētās terapijas ar ilgstošas darbības metformīnu klīniskā pētījuma rezultāti*

Efektivitātes parametrs	Ilgstošas darbības metformīns (N = 237)	Kanagliflozīns 100 mg (N = 237)	Kanagliflozīns 300 mg (N = 238)	Kanagliflozīns 100 mg + ilgstošas darbības metformīns (N = 237)	Kanagliflozīns 300 mg + ilgstošas darbības metformīns (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Sākotnējā vērtība (vidēji)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Atšķirība no 100 mg kanagliflozīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI) [†]				-0,40 [‡] (-0,59; -0,21)	
Atšķirība no 300 mg kanagliflozīna (koriģētā vidējā vērtība) (95 % TI) [†]					-0,36 [‡] (-0,56; -0,17)

Atšķirība no ilgstošas darbības metformīna (koriģētā vidējā vērtība) (95% TI) †		-0,06‡ (-0,26; 0,13)	-0,11‡ (-0,31; 0,08)	-0,46‡ (-0,66; -0,27)	-0,48‡ (-0,67; -0,28)
Pacienti (%), kuriem tika sasniegta HbA_{1c} vērtība < 7 %	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Ķermeņa masa					
Sākotnējā vērtība (vidēji) kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
Izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (koriģētā vidējā vērtība)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Atšķirība no ilgstošas darbības metformīna (koriģētā vidējā vērtība) (95% TI) †		-0,9 ^{§§} (-1,6; -0,2)	-1,8 [§] (-2,6; -1,1)	-1,4‡ (-2,1; -0,6)	-2,1‡ (-2,9; -1,4)

* Ārstēšanai paredzētā populācija

† Mazāko kvadrātu vidējā vērtība, koriģēta atbilstoši neatkarīgajiem mainīgajiem, ieskaitot sākotnējo vērtību un stratifikācijas faktoru

‡ Koriģētais p = 0,001

§ Koriģētais p < 0,01

§§ Koriģētais p < 0,05

Īpašas pacientu grupas

Trijos pētījumos ar augsta riska grupu pārstāvjiem (gados vecāki pacienti, pacienti ar aGFĀ no 30 ml/min/1,73 m² līdz < 50 ml/min/1,73 m² un pacienti ar augstu sirds-asinsvadu sistēmas slimības risku) kanagliflozīns tika pievienots pacientu tā brīža stabilajai ārstēšanai shēmai (diēta, monoterapija vai kombinētā terapija).

Gados vecāki cilvēki

Kopumā 714 pacienti, kuru vecums bija no ≥ 55 gadiem līdz ≤ 80 gadiem (227 pacienti, kuru vecums bija no 65 gadiem līdz 75 gadiem, un 46 pacienti, kuru vecums bija no 75 gadiem līdz ≤ 80 gadiem) un kuriem tā brīža diabēta ārstēšanas shēma (glikozes līmeni pazeminošas zāles un/vai diēta un fiziskās aktivitātes) nenodrošināja atbilstošu glikēmijas kontroli, piedalījās dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 26 nedēļu pētījumā. Ar 100 mg vienreiz dienā un 300 mg vienreiz dienā tika novērotas statistiski nozīmīgas (p < 0,001) HbA_{1c} izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi -0,57 % un -0,70 %. (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar aGFĀ 45 ml/min/1,73 m² līdz < 60 ml/min/1,73 m²

Apkopotā pacientu (N = 721) analīzē ar sākotnējo aGFĀ 45 ml/min/1,73 m² līdz < 60 ml/min/1,73 m² kanagliflozīns nodrošināja klīniski nozīmīgu HbA_{1c} samazināšanos, salīdzinot ar placebo, ar -0,47 % kanagliflozīna 100 mg grupā un -0,52 % kanagliflozīna 300 mg grupā. Pacienti ar sākotnējo aGFĀ 45 ml/min/1,73 m² līdz < 60 ml/min/1,73 m², kas tika ārstēti ar kanagliflozīna 100 mg un 300 mg devām, konstatēja procentuālo ķermeņa masas izmaiņu vidējo uzlabošanos, salīdzinot ar placebo, attiecīgi par -1,8 % un -2,0 %.

Vairums pacientu ar sākotnējo aGFĀ 45 ml/min/1,73 m² līdz < 60 ml/min/1,73 m² lietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu (85 % [614/721]). Atbilstoši sagaidāmajam hipoglikēmijas biežuma palielinājumam, ja zāles, kas nav saistītas ar hipoglikēmiju, tiek pievienotas insulīnam un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumam, pievienojot kanagliflozīnu insulīnam un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumam, novēroja hipoglikēmijas epizožu/notikumu biežuma palielināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā

Četros ar placebo kontrolētos pētījumos ārstēšana ar kanagliflozīnu, lietojot to monoterapijā vai papildus vienam vai diviem perorālajiem glikozes līmeni pazeminošajiem līdzekļiem, radīja attiecīgi šādas vidējās FPG izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,2 mmol/l līdz -1,9 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un no -1,9 mmol/l līdz -2,4 mmol/l ar kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā. Šāds samazinājums saglabājās visā ārstēšanas periodā un tuvu maksimālajam pēc pirmās ārstēšanas dienas.

Glikozes koncentrācija pēc ēšanas

Izmantojot jauktas ēdienreizes slodzes testu, kanagliflozīns monoterapijā vai papildus vienām vai divām perorālām glikozes līmeni pazeminošām zālēm radīja attiecīgi šādu postprandialās glikozes (PPG) vērtības samazinājumu no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo: no -1,5 mmol/l līdz -2,7 mmol/l ar kanagliflozīnu 100 mg vienreiz dienā un no -2,1 mmol/l līdz -3,5 mmol/l ar 300 mg kanagliflozīna vienreiz dienā; to noteica zemāka glikozes koncentrācija pirms ēdienreizes un samazinātas glikozes vērtības svārstības pēc ēšanas.

Ķermeņa masa

Kanagliflozīns 100 mg un 300 mg vienreiz dienā, lietojot divkāršajā vai trīskāršajā terapijā papildus metformīnam, ļāva panākt statistiski nozīmīgu ķermeņa masas procentuālo samazinājumu pēc 26 nedēļām salīdzinājumā ar placebo. Divos 52 nedēļas ilgos, aktīvi kontrolētos pētījumos, kuros kanagliflozīns tika salīdzināts ar glimepirīdu un sitagliptīnu, ar kanagliflozīnu, ko lietoja papildus metformīnam, tika panākts noturīgs un statistiski nozīmīgs ķermeņa masas procentuālais vidējais samazinājums, proti, attiecīgi -4,2 % un -4,7 % ar kanagliflozīnu 100 mg un 300 mg vienreiz dienā, salīdzinot ar glimepirīda un metformīna kombināciju (1,0 %), un -2,5 % ar kanagliflozīnu 300 mg vienreiz dienā kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, salīdzinot ar sitagliptīnu kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu (0,3 %).

Pacientu apakšgrupā (N = 208) no aktīvi kontrolēta divkāršās terapijas pētījuma kopā ar metformīnu, kam tika veikta duālās enerģijas rentgenstaru densitometrija (DXA) un vēdera dobuma datortomogrāfijas (DT) skenēšana, lai novērtētu ķermeņa uzbūvi, tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas samazinājuma, ko novēro ar kanagliflozīnu, nosaka tauku masas zudums, turklāt viscerālie un vēdera zemādas tauki zaudēti vienādā apmērā. Ķermeņa uzbūves apakšpētījumā, kurā tika izmantotas DXA ķermeņa uzbūves analīzes, piedalījās divi simti vienpadsmit (211) pacienti no gados vecāku pacientu klīniskā pētījuma. Tajā tika pierādīts, ka aptuveni divas trešdaļas no ķermeņa masas zuduma, ko saistīts ar kanagliflozīnu, atšķirībā no placebo nosaka tauku masas zudums. Netika konstatētas būtiskas kaulu blīvuma izmaiņas trabekulārajā un kortikālajā rajonā.

Asinsspiediens

Ar placebo kontrolētajos pētījumos ārstēšana ar 100 mg un 300 mg kanagliflozīna devām izraisīja vidējā sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos par attiecīgi -3,9 mmHg un -5,3 mmHg, salīdzinot ar placebo (-0,1 mmHg), un nedaudz vājāku ietekmi uz diastolisko asinsspiedienu - pēc 100 mg un 300 mg kanagliflozīna devulietošanas tas pazeminājās par attiecīgi -2,1 un -2,5 mmHg, salīdzinot ar placebo (-0,3 mmHg). Būtiskas sirds darbības ātruma pārmaiņas netika novērotas.

Pacienti, kuriem HbA_{1c} sākotnējais līmenis ir no > 10 līdz ≤ 12 %

Apakšpētījumā pacientiem, kuriem HbA_{1c} sākotnējais līmenis bija no > 10 līdz ≤ 12 %, kanagliflozīna monoterapija izraisīja HbA_{1c} sākotnējā līmeņa (placebo nepielāgotā) pazemināšanos par 2,13 un -2,56 attiecīgi kanagliflozīna 100 mg un 300 mg devām.

Programmā CANVAS novērotie ar sirds-asinsvadu sistēmu saistītie iznākumi

Kanagliflozīna ietekme uz sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju gadījumu sastopamību pieaugušiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar diagnosticētu sirds-asinsvadu sistēmas (SAS) slimību vai tās risku (diviem vai vairākiem SAS riska faktoriem) tika vērtēta programmā CANVAS (notika pētījumos CANVAS un CANVAS-R iegūto apvienoto rezultātu analīze). Tie bija daudzcentru, starptautiski, randomizēti, dubultmaskēti, paralēlo grupu pētījumi ar līdzīgiem iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem un līdzīgām pacientu populācijām. Programmā CANVAS tika salīdzināts būtisku ar sirds-asinsvadu sistēmu saistītu nevēlamu gadījumu (*Major Adverse Cardiovascular Event, MACE*) (definēti kā apvienotā iznākuma – kardiovaskulāras nāves, neletāla miokarda infarkta un neletāla insulta) risks pēc kanagliflozīna vai placebo lietošanas papildus diabēta un aterosklerotiskas sirds-asinsvadu sistēmas slimības standartterapijai.

Pētījumā CANVAS pacienti attiecībā 1:1:1 tika randomizēti 100 mg kanagliflozīna, 300 mg kanagliflozīna vai atbilstoša placebo saņemšanai. Pētījumā CANVAS-R pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti 100 mg kanagliflozīna vai atbilstoša placebo saņemšanai, un pēc pētījuma 13. nedēļas, pamatojoties uz panesamību un vēlamo glikēmiju, bija atļauta pakāpeniska zāļu devas palielināšana līdz 300 mg. Bija atļauts saskaņā ar attiecīgo slimību ārstēšanas standartiem pielāgot vienlaikus lietoto pret diabēta līdzekļu un aterosklerozes ārstēšanai izmantojamo zāļu devas.

Kopumā tika ārstēti 10 134 pacienti (4327 pacienti pētījumā CANVAS un 5807 pacienti pētījumā CANVAS-R, un kopumā 4344 pacienti tika randomizēti placebo un 5790 pacienti - kanagliflozīna saņemšanai). Vidējais zāļu iedarbības ilgums bija 149 nedēļas (233 nedēļas pētījumā CANVAS un 94 nedēļas pētījumā CANVAS-R). Abos pētījumos tika iegūta informācija par 99,6 % dalībnieku veselības stāvokli. Dalībnieku vidējais vecums bija 63 gadi, un 64 % dalībnieku bija vīrieši. 66 % pētāmo personu anamnēzē bija diagnosticēta sirds-asinsvadu sistēmas slimība, 56 % pacientu anamnēzē bija koronāro asinsvadu slimība, 19 % pacientu anamnēzē bija smadzeņu asinsvadu slimība, 21 % pacientu anamnēzē bija perifēro asinsvadu slimība, un 14 % pacientu anamnēzē bija sirds mazspēja.

Vidējais HbA_{1c} sākotnējais līmenis bija 8,2 %, un vidējais diabēta ilgums bija 13,5 gadi.

Pētījuma sākumā normāla vai viegli traucēta nieru funkcija bija 80 % pacientu, un 20 % pacientu bija vidēji smagi nieru funkcijas traucējumi (vidējais aGFĀ bija 77 ml/min/1,73 m²). Pētījuma sākumā pacienti tika ārstēti ar vismaz vienu pret diabēta līdzekli, arī metformīnu (77 %), insulīnu (50 %) vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu (43 %).

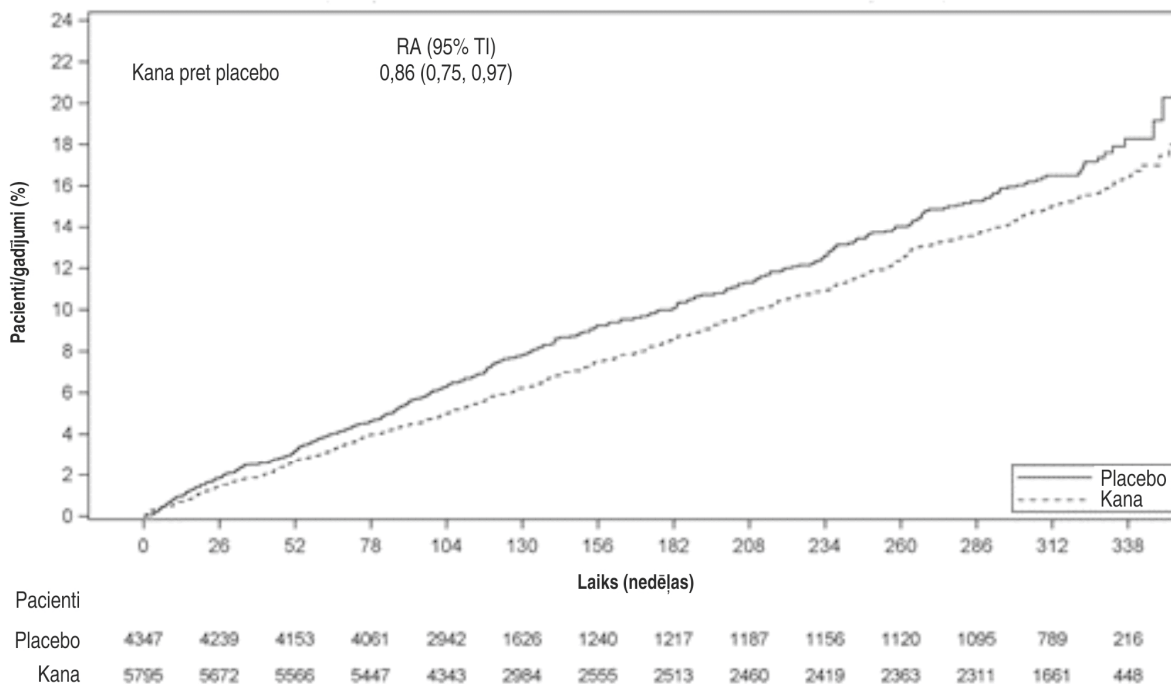
Programmā CANVAS primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam MACE gadījumam. Sekundārie mērķa kritēriji, pārbaudot secīgo apstākļu hipotēzi, bija jebkura iemesla izraisīta nāve un kardiovaskulāra nāve.

Starp apvienoto kanagliflozīna grupu pacientiem (saskaņā ar apvienotajiem analīžu rezultātiem par 100 mg kanagliflozīna un 300 mg kanagliflozīna devu lietošanu un kanagliflozīna devu pakāpenisku

palielināšanu no 100 mg līdz 300 mg) bija mazāka MACE sastopamība nekā starp placebo saņēmējiem – 2,69 gadījumi, salīdzinot ar 3,15 gadījumiem uz 100 pacientgadiem (saskaņā ar apvienotajiem analīžu rezultātiem RA = 0,86; 95 % TI 0,75; 0,97).

Pamatojoties uz tālāk redzamo Kaplana-Meijera diagrammu, kas raksturo laiku līdz pirmajam MACE gadījumam, kanagliflozīna grupā MACE sastopamības samazināšanās tika novērota jau 26. nedēļā un bija mazāka visā atlikušajā pētījuma laikā (skatīt 1. attēlu).

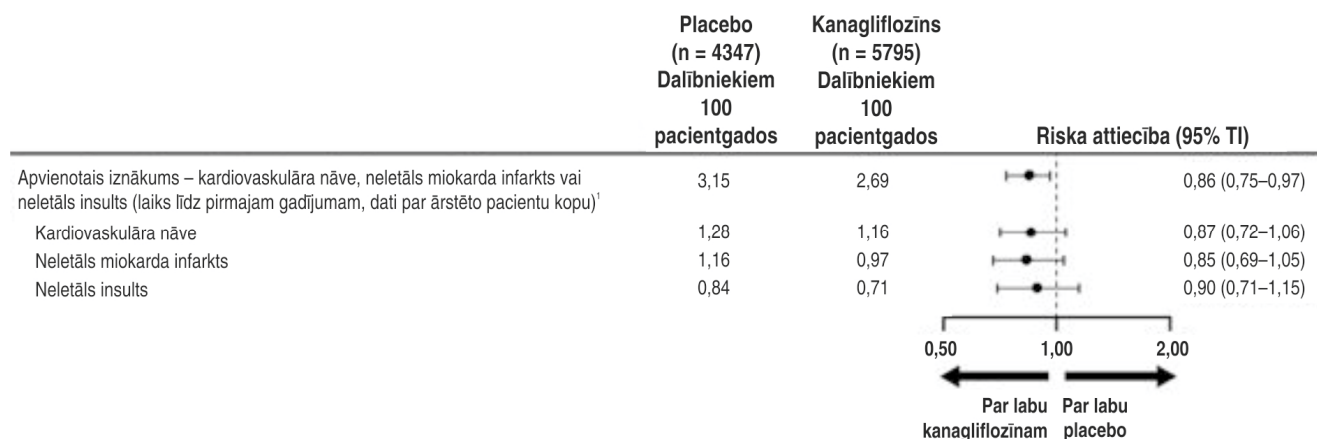
1. attēls. Laiks līdz pirmajam MACE gadījumam



2011 pacientiem aGFĀ bija 30–< 60 ml/min/1,73 m². Novērotā MACE sastopamība neatšķīrās no sastopamības kopējā populācijā.

Kā redzams 2. attēlā, katrs MACE komponents pozitīvi ietekmēja kopējo rezultātu. Par 100 mg un 300 mg kanagliflozīna devu lietošanu iegūtie rezultāti atbilda kombinēto devu grupās iegūtajiem rezultātiem.

2. attēls. Zāļu ietekme uz primāro apvienoto mērķa kritēriju un tā komponentiem



¹ p vērtība attiecībā uz divpusējo pārākumu – 0,0158.

Jebkura iemesla izraisīta nāve

Apvienotajā kanagliflozīna grupā jebkura iemesla izraisītas nāves RA salīdzinājumā ar placebo bija 0,87 (0,74; 1,01).

Sirds mazspēja, kuras dēļ nepieciešama stacionēšana

Salīdzinājumā ar placebo kanagliflozīns samazināja tādas sirds mazspējas risku, kuras dēļ nepieciešama stacionēšana (RA = 0,67; 95 % TI 0,52; 0,87).

Ar nierēm saistīti mērķa kritēriji

CANVAS programmā laika līdz pirmajam apstiprinātajam nefropātijas gadījumam (seruma kreatinīna līmeņa divkārtša palielināšanās, nieru aizstājterapijas nepieciešamība un nieru traucējumu izraisīta nāve) RA bija 0,53 (95% TI: 0,33; 0,84) kanagliflozīna grupā (0,15 gadījumi uz 100 pacientgadiem), salīdzinot ar placebo (0,28 gadījumi uz 100 pacientgadiem). Turklāt kanagliflozīns samazināja albuminūrijas progresēšanu (25,8%), salīdzinot ar placebo (29,2%) (RA: 0,73; 95% TI: 0,67; 0,79), pacientiem, kam sākumā bija normo- vai mikroalbuminūrija.

100 mg kanagliflozīna devu lietošana ir pētīta arī ar pieaugušiem 2. tipa cukura diabēta slimniekiem, kuriem bija diabētiska nieru slimība, aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) 30–< 90 ml/min/1,73 m² un albuminūrija (kreatinīna līmenis > 33,9–565,6 mg/mmol). Informācija par fiksētu kanagliflozīna un metformīna devu kombinācijas lietošanu šajā pacientu populācijā nav pieejama.

Metformīns

Prospektīvā nejausinātā (UKPDS) pētījumā ir pierādīts ieguvums ilgtermiņā, kādu 2. tipa cukura diabēta gadījumā rada intensīva glikozes līmeņa asinīs kontrole. Analizējot rezultātus pacientiem ar lieko svaru, kuri tika ārstēti ar metformīnu pēc tam, kad diēta vien bija izrādījusies nesekmīga, tika konstatēts:

- jebkādu ar cukura diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska būtisks samazinājums metformīna grupā (29,8 notikumi uz 1000 pacientgadiem), salīdzinot tikai ar diētu (43,3 notikumi uz 1000 pacientgadiem), $p = 0,0023$, kā arī salīdzinājumā ar sulfonilurīnvielas un insulīna monoterapijas grupu kombinēto rezultātu (40,1 notikums uz 1000 pacientgadiem), $p = 0,0034$;
- jebkādas ar diabētu saistītas mirstības absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 7,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 12,7 notikumi uz 1000 pacientgadiem, $p = 0,017$;
- kopējās mirstības absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 13,5 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 20,6 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p = 0,011$), kā arī salīdzinājumā ar kombinēto rādītāju sulfonilurīnvielas un insulīna monoterapijas grupās — 18,9 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p = 0,021$);
- miokarda infarkta absolūtā riska būtisks mazinājums: metformīns — 11 notikumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta — 18 notikumi uz 1000 pacientgadiem ($p = 0,01$).

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Vokanamet 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai visās pediatrikās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vokanamet

Bioekvivalences pētījumos ar veselām pētāmajām personām pierādīts, ka Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg un 150 mg/1000 mg kombinētās tabletes ir bioekvivalentas vienlaicīgi, bet atsevišķu tablešu veidā lietotām atbilstošām kanagliflozīna un metformīna devām.

Vokanamet 150 mg/1000 mg lietošana kopā ar uzturu neizmainīja kopējo kanagliflozīna sistēmisko iedarbību. Nemainījās metformīna zemlīknes laukums (AUC); tomēr vidējā metformīna koncentrācija plazmā, lietojot vienlaikus ar uzturu, bija par 16 % zemāka. Lietojot zāles pēc ēšanas, abiem komponentiem novērots ilgāks laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (2 stundas kanagliflozīnam un 1 stunda metformīnam). Šīs pārmaiņas nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām. Tā kā metformīnu ieteicams lietot ēdienreīzu laikā, lai mazinātu gastrointestinālo nevēlamo blakusparādību sastopamību, Vokanamet ieteicams lietot ēdienreīzu laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistīto gastrointestinālo nepanesību.

Kanagliflozīns

Kanagliflozīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu būtībā ir līdzīga. Pēc vienreizējas perorālas 100 mg vai 300 mg devas lietošanas veseliem indivīdiem kanagliflozīns strauji uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā tika konstatēta 1 stundas līdz 2 stundu laikā pēc zāļu lietošanas (T_{max} mediāna). Kanagliflozīna C_{max} plazmā un zemlīknes laukums palielinājās proporcionāli devai robežās no 50 mg līdz 300 mg. Šķietamais terminālais pusperiods ($t_{1/2}$) (ko izsaka kā vidējo vērtību \pm standartnovirze) 100 mg un 300 mg devai bija attiecīgi $10,6 \pm 2,13$ stundas un $13,1 \pm 3,28$ stundas. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts 4 dienu līdz 5 dienu laikā, kad vienreiz dienā tika lietots kanagliflozīns 100 - 300 mg devā. Kanagliflozīnam nepiemīt no laika atkarīga farmakokinētika, un pēc vairākkārtējām 100 mg vai 300 mg devām tas uzkrājās plazmā līdz 36 %.

Uzsūkšanās

Kanagliflozīna vidējā absolūtā biopieejamība pēc perorālas lietošanas ir aptuveni 65 %. Vienlaicīga ēdienreize ar augstu tauku saturu kanagliflozīna farmakokinētiku neietekmēja, tādēļ kanagliflozīnu var lietot ēdienreīzu laikā vai ārpus tām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Vidējais kanagliflozīna izklijes tilpums līdzsvara fāzē (V_d) pēc vienreizējas intravenozas infūzijas veseliem indivīdiem bija 83,5 litri, kas liecina par plašu izklijē audos. Kanagliflozīns izteikti (99 % apmērā) saistās pie plazmas olbaltumvielām, galvenokārt pie albumīniem. Saistīšanās pie olbaltumvielām nav atkarīga no kanagliflozīna koncentrācijas plazmā. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem saistīšanās pie olbaltumvielām nav būtiski traucēta.

Biotransformācija

Galvenais kanagliflozīna metaboliskās eliminācijas ceļš ir *O*-glikuronizācija, un glikuronizāciju veic pamatā UGT1A9 un UGT2B4, veidojot divus neaktīvus *O*-glikuronīda metabolītus. CYP3A4 mediētais (oksidatīvais) kanagliflozīna metabolisms cilvēkiem ir minimāls (aptuveni 7 % apmērā).

In vitro pētījumos kanagliflozīns koncentrācijā, kas pārsniedz terapeitisko, neinhibēja citohroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 izoenzīmus un neinducēja CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 izoenzīmus. *In vivo* nav novērota klīniski būtiska ietekme uz CYP3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pēc vienreizējas perorālas [¹⁴C]kanagliflozīna devas lietošanas veseliem indivīdiem 41,5 %, 7,0 % un 3,2 % no lietotās radioaktīvās devas tika atgūta fēcēs attiecīgi kanagliflozīna, hidroksilēta metabolīta un *O*-glikuronīdu metabolītu veidā. Kanagliflozīna enterohepātiskā cirkulācija bija minimāla.

Aptuveni 33 % no lietotās radioaktīvās devas tika izvadīti ar urīnu, galvenokārt *O*-glikuronīda metabolītu veidā (30,5 %). Mazāk nekā 1 % no devas tika izvadīta neizmainīta kanagliflozīna veidā ar urīnu. Kanagliflozīna 100 mg un 300 mg devu renālais klīrenss bija no 1,30 ml/min līdz 1,55 ml/min.

Kanagliflozīns ir zāles ar mazu klīrensu — tā vidējais sistēmiskais klīrenss veseliem indivīdiem pēc intravenozas lietošanas ir aptuveni 192 ml/min.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Nemaskētā vienreizējas devas pētījumā tika vērtēta 200 mg kanagliflozīna devas farmakokinētika indivīdiem ar dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem (ko klasificēja pēc CrCl vērtības, pamatojoties uz *Cockcroft-Gault* vienādojumu) salīdzinājumā ar farmakokinētiku veseliem indivīdiem. Pētījumā piedalījās 8 indivīdi ar normāliem nieru darbības rādītājiem (CrCl \geq 80 ml/min), 8 indivīdi ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 50 ml/min līdz 80 ml/min), 8 indivīdi ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 30 ml/min līdz 50 ml/min), un 8 indivīdi ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min), kā arī 8 indivīdi ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), kuriem tika veikta hemodialīze.

Indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem kanagliflozīna C_{max} bija mēreni paaugstināta, proti, attiecīgi par 13 %, 29 % un 29 %, bet indivīdiem, kuriem tika veikta hemodialīze, tas tā nebija. Salīdzinot ar veseliem indivīdiem, kanagliflozīna plazmas zemlīknes laukums (AUC) indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 17 %, 63 % un 50 % lielāks, bet indivīdiem ar NSTS tas bija līdzīgs kā veseliem indivīdiem.

Hemodialīzes ceļā tika izvadīts niecīgs kanagliflozīna daudzums.

Aknu darbības traucējumi

Salīdzinot ar indivīdiem ar normāliem aknu darbības rādītājiem, indivīdiem, kuri atbilda A kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (viegli aknu darbības traucējumi), pēc vienreizējas 300 mg kanagliflozīna devas kanagliflozīna C_{max} un AUC_{∞} vērtības vidējā ģeometriskā attiecība bija attiecīgi 107 % un 110 %, savukārt indivīdiem, kuri atbilda B kategorijai pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (vidēji smagi aknu darbības traucējumi), tās bija attiecīgi 96 % un 111 %.

Šīs atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Gados vecāki pacienti (\geq 65 gadi)

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Kanagliflozīna farmakokinētika un farmakodinamika ir vērtēta pediātriskā 1. fāzes pētījumā ar \geq 10 līdz < 18 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kam bija 2. tipa cukura diabēts. Novērotās farmakokinētiskās un farmakodinamiskās atbildes reakcijas bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem.

Citas īpašas pacientu grupas

Farmakoģenētika

Gan UGT1A9, gan UGT2B4 ir ģenētiski polimorfī transportproteīni. Apvienotā klīnisko datu analizē pētījuma dalībniekiem tika novērota kanagliflozīna AUC palielināšanās par 26 % UGT1A9*1/*3

nēsātājiem un par 18 % UGT2B4*2/*2 nēsātājiem. Šī kanagliflozīna kopējās iedarbības palielināšanās, domājams, nav klīniski būtiska. Ietekme homozigotiskiem pacientiem (UGT1A9*3/*3, biežums < 0,1 %), domājams, varētu būt daudz izteiktāka, taču nav pētīta.

Dzimumam, rases/etniskajai piederībai vai ķermeņa masas indeksam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz kanagliflozīna farmakokinētiku.

Metformīns

Uzsūkšanās

Pēc perorālas metformīna hidrohlorīda tabletes lietošanas C_{max} tiek sasniegta aptuveni 2,5 stundu laikā (T_{max}). 500 mg vai 850 mg metformīna hidrohlorīda tablešu absolūtā biopieejamība veseliem indivīdiem ir 50–60 % robežās. Pēc perorālas lietošanas fēcēs konstatētā neabsorbētā daļa bija 20–30 %.

Pēc perorālas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Uzskata, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra.

Izmantojot ieteiktās metformīna devas un lietošanas shēmu, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24–48 h laikā, un parasti tā ir zemāka par 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskajos pētījumos metformīna C_{max} nepārsniedza 5 µg/ml, arī lietojot maksimālās devas.

Uzturs samazina metformīna uzsūkšanās apjomu un nedaudz aizkavē to. Pēc 850 mg tabletes perorālas lietošanas novēroja par 40 % zemāku maksimālo koncentrāciju plazmā, par 25 % mazāku AUC un par 35 min ilgāku laiku, kādā tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Izkliede

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir niecīga. Metformīns nodalās eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir zemāka par maksimālo koncentrāciju plazmā, un tās tiek sasniegtas aptuveni vienādā laikā. Domājams, ka eritrocīti ir sekundārais izkļiedes nodalījums. Vidējais V_d bija 63–276 litri.

Biotransformācija

Metformīns izdalās neizmainītā veidā ar urīnu. Metabolīti cilvēkiem nav konstatēti.

Eliminācija

Metformīna renālais klīrenss ir > 400 ml/min, kas liecina par to, ka metformīna hidrohlorīds tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc perorālas devas lietošanas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 stundas.

Ja ir traucēta nieru darbība, renālais klīrenss ir samazināts atbilstoši kreatinīna vērtībai, tādēļ eliminācijas pusperiods ir ilgāks, kā rezultātā ir paaugstināta metformīna koncentrācija plazmā.

Pediātriskā populācija

Vienas devas pētījums: pēc vienas 500 mg metformīna hidrohlorīda devas lietošanas pediātriskajiem pacientiem konstatēti līdzīgi farmakokinētiskie raksturlielumi kā veseliem pieaugušajiem.

Vairāku devu pētījums: dati aprobežojas ar vienu pētījumu. Pēc atkārtotām, 7 dienu garumā divreiz dienā lietotām 500 mg devām pediātriskajiem pacientiem C_{max} un AUC_{0-t} bija attiecīgi aptuveni par 33 % un 40 % zemāka nekā pieaugušajiem ar cukura diabētu, kuriem 14 dienu garumā tika lietotas

atkārtotas 500 mg devas divreiz dienā. Tā kā deva tiek titrēta individuāli atkarībā no glikēmiskās kontroles, šo datu klīniskais nozīmīgums ir ierobežots.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kanagliflozīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kanagliflozīnam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti un agrīnu embrija attīstību žurkām, ja iedarbības līmenis līdz pat 19 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*maximum recommended human dose; MRHD*).

Žurku embrionālās un augļa attīstības pētījumā metatarsālo kaulu pārkaulošanās aizkavēšanās tika novērota, ja sistēmiskā kopējā iedarbība 73 reizes un 19 reizes pārsniedza klīnisko kopējo iedarbību attiecīgi 100 mg un 300 mg devai. Nav zināms, vai pārkaulošanās aizkavēšanās var būt saistāma ar kanagliflozīna ietekmi uz kalcija homeostāzi, kāda novērota pieaugušām žurkām.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā kanagliflozīna lietošana žurku mātītēm no 6. grūsnības dienas līdz 20. laktācijas dienai izraisīja ķermeņa masas samazināšanos vīriešu un sieviešu dzimuma pēcnācējiem, lietojot mātītei toksiskas devas > 30 mg/kg/dienā (ekspozīcija $\geq 5,9$ reizes pārsniedz kanagliflozīna iedarbību cilvēkam, lietojot *MHRD*). Toksiskā ietekme uz mātīti izpaudās ar samazinātu ķermeņa masas pieaugumu.

Pētījumā jaunām žurkām kanagliflozīna lietošana no 1. līdz 90. postnatālā perioda dienai neizraisīja palielinātu jutīgumu, salīdzinot ar ietekmi, kādu novēroja pieaugušām žurkām. Tomēr pie līmeņa bez novērotas ietekmes (*No Observed Effect Level; NOEL*), ja ekspozīcija 2,4 un 0,6 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot attiecīgi 100 mg un 300 mg devas, novēroja nieru blādiņu paplašināšanos, un aptuveni vienu mēnesi ilgajā atlabšanas periodā tā pilnībā neizzuda. Pastāvīgas nieru pārmaiņas jaunām žurkām ar vislielāko varbūtību ir saistītas ar samazinātu augošu žurku nieru spēju tikt galā ar kanagliflozīna izraisīto urīna tilpuma palielināšanos, jo funkcionālā žurku nieru nobriešana turpinās līdz sešu nedēļu vecumam.

Divu gadu pētījumā, lietojot devas 10, 30 un 100 mg/kg, kanagliflozīns nepalielināja audzēju sastopamību peļu tēviņiem vai mātītēm. Pēc AUC ekspozīcijas lielākā deva, proti, 100 mg/kg, līdz pat 14 reizēm pārsniedza klīnisko devu 300 mg. Visās pētītajās devās (10, 30 un 100 mg/kg) kanagliflozīns palielināja sēklinieku Leidiga šūnu audzējus žurku tēviņiem; mazākā deva, proti, 10 mg/kg, aptuveni 1,5 reizes pārsniedz klīnisko devu 300 mg, vērtējot pēc AUC ekspozīcijas. Lielāka kanagliflozīna deva (100 mg/kg) žurku tēviņiem un mātītēm palielināja feohromocitomas un nieru kanāliņu audzēju sastopamību; vērtējot pēc AUC ekspozīcijas, feohromocitomas un nieru kanāliņu audzēju NOEL, vērtība, kas ir 30 mg/kg dienā, aptuveni 4,5 reizes pārsniedz ekspozīciju, lietojot klīnisko dienas devu 300 mg. Pamatojoties uz preklīniskajiem un klīniskajiem mehānismu pētījumiem, Leidiga šūnu audzējus, nieru kanāliņu audzējus un feohromocitomas uzskata par žurkām specifiskiem. Kanagliflozīna ierosinātie nieru kanāliņu audzēji un feohromocitomas žurkām, šķiet, izraisa ogļhidrātu malabsorbcija, kas rodas kā sekas kanagliflozīna inhibējošajai iedarbībai uz SGLT1 žurku zarnu traktā; mehānismam vērtītajos klīniskajos pētījumos nav pierādīta ogļhidrātu malabsorbcija cilvēkiem, lietojot pat tādas kanagliflozīna devas, kas līdz 2 reizes pārsniedz maksimālo klīnisko devu. Leidiga šūnu audzējus saista ar palielinātu luteinizējošā hormona (LH) daudzumu, kas ir zināms Leidiga šūnu audzēju veidošanās mehānisms žurkām. 12 nedēļas ilgā klīniskajā pētījumā vīriešu dzimuma pacientiem, kuri tika ārstēti ar kanagliflozīnu, nestimulēta LH koncentrācija nepieauga.

Metformīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par drošumu, farmakoloģiju, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un fertilitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Vides riska novērtējums: ietekme uz vidi, ko radītu Vokanamet aktīvo vielu kanagliflozīna un metformīna lietošana, nav paredzama.

Kanagliflozīns/metformīns

Embriofetālās attīstības pētījumā ar žurkām tikai metformīns (300 mg/kg dienā) izraisīja iztrūkstošu/nepilnīgu pārkaulošanos, savukārt tikai kanagliflozīnam (60 mg/kg dienā) šādas ietekmes nebija. Lietojot kanagliflozīnu/ metformīnu devā 60/300 mg/kg dienā (sistēmiskās iedarbības līmenis attiecīgi 11 un 13 reižu pārsniedz kanagliflozīna un metformīna sistēmisko iedarbību pēc 300/2000 mg devas lietošanas), minētā ietekme bija izteiktāka nekā tikai ar metformīnu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Hipromeloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Makrogols (3350)
Polivinilspirts
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Makrogols (3350)
Polivinilspirts
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Makrogols (3350)
Polivinilspirts
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Makrogols (3350)
Polivinilspirts
Talks
Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudeles ar bērniem neatveramu aizdari, indukcijas aizvalcējums un desikants.
Pudelēs ir 20 vai 60 apvalkotās tabletes.

Iepakojuma lielums:

1 x 20 apvalkoto tablešu

1 x 60 apvalkoto tablešu

Vairāku kastīšu iepakojums 180 (3 x 60) apvalkoto tablešu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

EU/1/14/918/001 (20 apvalkoto tablešu)

EU/1/14/918/002 (60 apvalkoto tablešu)

EU/1/14/918/003 (180 apvalkoto tablešu)

Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

EU/1/14/918/004 (20 apvalkoto tablešu)

EU/1/14/918/005 (60 apvalkoto tablešu)

EU/1/14/918/006 (180 apvalkoto tablešu)

Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes

EU/1/14/918/007 (20 apvalkoto tablešu)

EU/1/14/918/008 (60 apvalkoto tablešu)

EU/1/14/918/009 (180 apvalkoto tablešu)

Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

EU/1/14/918/010 (20 apvalkoto tablešu)

EU/1/14/918/011 (60 apvalkoto tablešu)

EU/1/14/918/012 (180 apvalkoto tablešu)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 23. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 18. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
20 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg – 20 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg – 60 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg – 20 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg – 60 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
20 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg – 20 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg – 60 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg – 20 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg – 60 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg – 20 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg – 60 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg – 20 apvalkotās tabletes)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg – 60 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

3 KASTIŠU IEPAKOJUMA ETIĶETE (AR *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 180 (3 kastītes pa 60) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 apvalkotās tabletes)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg – 180 apvalkotās tabletes)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 apvalkotās tabletes)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg – 180 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA 1 KOMPONENTA IEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes. Trīs pudeļu iepakojuma sastāvdaļa, nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 apvalkotās tabletes)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg – 180 apvalkotās tabletes)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 apvalkotās tabletes)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg – 180 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA KOMPONENTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Katra tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
60 apvalkotās tabletes
Trīs pudeļu iepakojuma sastāvdaļa, nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg – 180 apvalkotās tabletes)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg – 180 apvalkotās tabletes)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg – 180 apvalkotās tabletes)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg – 180 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

canagliflozinum/metformini hydrochloridum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vokanamet un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vokanamet lietošanas
3. Kā lietot Vokanamet
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vokanamet
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vokanamet un kādam nolūkam tās lieto

Vokanamet satur divas dažādas aktīvās vielas — kanagliflozīnu un metformīnu. Šīs ir divas zāles, kas, darbojoties kopā, atšķirīgos veidos pazemina glikozes (cukura) līmeni asinīs un var palīdzēt nepieļaut sirds slimību pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Šīs zāles var lietot vienas pašas vai vienlaicīgi ar citām zālēm, kādas Jūs, iespējams, lietojat 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai (piemēram, insulīns, DPP-4 inhibitors [piemēram, sitagliptīns, saksagliptīns vai linagliptīns], sulfonilurīnvielas atvasinājums [piemēram, glimepirīds vai glipizīds] vai pioglitazons), lai pazeminātu cukura līmeni asinīs. Iespējams, Jūs jau lietojat vienas vai vairākas no šīm zālēm 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai. Vokanamet lieto, ja cukura līmeni Jūsu asinīs nav iespējams atbilstoši kontrolēt, lietojot metformīnu atsevišķi vai vienlaicīgi ar citām pret diabēta zālēm. Ja Jūs jau lietojat kanagliflozīnu un metformīnu atsevišķu tablešu veidā, tās var aizstāt ar vienu Vokanamet tableti.

Ir svarīgi turpināt ievērot ārsta vai medmāsas sniegtos ieteikumus par diētu un fiziskajām aktivitātēm.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?

2. tipa cukura diabēts ir stāvoklis, kura gadījumā organismā neveidojas pietiekami daudz insulīna, savukārt organisma saražotais insulīns nedarbojas tik labi, kā tam vajadzētu. Jūsu organismā var veidoties arī pārāk daudz cukura. Ja tā notiek, asinīs uzkrājas cukurs (glikoze). Tas var izraisīt būtiskas medicīniskas saslimšanas, piemēram, sirds slimību, nieru slimību, aklumu un locekļu amputāciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Vokanamet lietošanas

Nelietojiet Vokanamet šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kanagliflozīnu, metformīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;

- ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts, kas izpaužas, piemēram, ar smagu hiperglikēmiju (augstu glikozes līmeni asinīs), sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas zudumu, laktacidozi (skatīt “Laktacidozes risks” tālāk) vai ketoacidozi. Ketoacidoze ir stāvoklis, kad asinīs uzkrājas vielas, kuras sauc par “ketonvielām”, un var sākties diabētiskā prekoma. Ketoacidozes simptomi ir sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, miegainība vai neparasta augļu smarža elpā;
- ja Jums ir smaga infekcija;
- ja esat zaudējis daudz šķidruma (dehidratācija), piemēram, pēc ilgstošas vai smagas caurejas vai vairākkārtīgas vemšanas;
- ja Jums ir diabētiskā prekoma;
- ja Jums nesen ir bijusi sirdslēkme vai ja Jums ir smagi asinsrites traucējumi, piemēram, šoks vai apgrūtināta elpošana;
- ja Jūs pārmērīgi lietojat alkoholu (katru dienu vai laiku pa laikam);
- ja Jums ir vai nesen ir bijusi sirds mazspēja.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidozes risks

Vokanamet var izraisīt ļoti reti sastopamu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi, jo īpaši, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi. Laktacidozes risks paaugstinās arī nekontrolēta cukura diabēta, smagu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt sīkāku informāciju tālāk) un aknu problēmu gadījumā, kā arī jebkuros medicīniskos stāvokļos, kuru gadījumā ir traucēta skābekļa piegāde kādai ķermeņa daļai (piemēram, smaga akūta sirds slimība).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Uz laiku pārtrauciet Vokanamet lietošanu, ja Jums ir stāvoklis, kas varētu būt saistīts ar dehidratāciju (nozīmīgu organisma atūdeņošanos), piemēram, smaga vemšana, caureja, drudzis, pārkarsana vai samazināta šķidruma uzņemšana. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Pārtrauciet Vokanamet lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas kāds no laktacidozes simptomiem, jo šis stāvoklis var izraisīt komu.

Laktacidozes simptomi ietver:

- vemšanu,
- sāpes vēderā,
- muskuļu krampjus,
- vispārēju sliktu pašsajūtu ar izteiktu nogurumu,
- elpošanas grūtības,
- pazeminātu ķermeņa temperatūru un sirdsklauves.

Laktacidoze ir neatliekami ārstējams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Pirms Vokanamet lietošanas un tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ko Jūs varat darīt, lai novērstu šķidruma zudumu (informāciju par šķidruma zuduma pazīmēm skatīt 4. punktā);
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts, jo Vokanamet nedrīkst lietot šī stāvokļa ārstēšanai;
- ja Jums ir strauja ķermeņa masas samazināšanās, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, pārmērīgas slāpes, strauja un dziļa elpošana, apjukums, neparasta miegainība vai noguruma sajūta, salda smaka no mutes, salda vai metāliska garša mutē vai urīna vai sviedru smakas pārmaiņas, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu. Šie simptomi var norādīt uz diabētisku ketoacidozi – retu, bet smagu, dažkārt dzīvību apdraudošu cukura diabēta izraisītu patoloģiju, kam raksturīgs analīžu laikā atklājams paaugstināts ketonvielu līmenis urīnā vai asinīs. Diabētiskas ketoacidozes rašanās risks var būt lielāks pēc ilgstošas badošanās, pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas, dehidratācijas, pēkšņas insulīna devas

samazināšanas vai ja plašas operācijas vai nopietnas slimības dēļ ir palielinājusies nepieciešamība pēc insulīna;

- ja Jums jebkad ir bijusi smaga sirds slimība vai Jums ir bijis insults;
- ja Jūs lietojat zāles asinsspiediena pazemināšanai (antihipertensīvos līdzekļus) vai ja Jums jebkad ir bijis zems asinsspiediens (hipotensija). Vairāk informācijas sniegts punktā “Citas zāles un Vokanamet”;
- ja Jums ir daļēji amputēta kāja;
- svarīgi regulāri pārbaudīt pēdas un ievērot visus ieteikumus par pēdu aprūpi un atbilstošu šķidruma uzņemšanu, ko sniedzis Jūsu veselības aprūpes speciālists. Jums nekavējoties jāvēršas pie ārsta, ja pamanāt jebkādas brūces vai ādas krāsas pārmaiņas vai ja Jūsu pēda kļūst jutīga vai sāp. Daži pētījumi liecina, ka kanagliflozīna lietošana var palielināt kājas amputācijas (galvenokārt kājas pirkstu un pēdas vidusdaļas amputācijas) risku;
- ja Jums rodas tādi simptomi kā ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums kopā ar drudzi vai vispārēji sliktu pašsajūtu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Šie simptomi var liecināt par retu, bet nopietnu vai pat dzīvībai bīstamu infekciju, ko sauc par starpenes nekrotizējošo fasciītu jeb Furnjē gangrēnu un kuras gadījumā tiek bojāti zemādas audi. Furnjē gangrēna jāārstē nekavējoties;
- ja Jums ir rauga sēnīšu izraisītas dzimumorgānu infekcijas pazīmes, piemēram, kairinājums, nieze, neparasti izdalījumi vai nepatīkama smaka;
- ja Jums ir nopietna nieru vai urīnceļu infekcija kopā ar drudzi. Ārsts Jums var lūgt līdz atlabšanai pārtraukt lietot Vokanamet.

Nieru darbība

Pirms Vokanamet lietošanas un tā lietošanas laikā, veicot asins analīzes, tiks pārbaudīta Jūsu nieru darbība. Ārstēšanas ar Vokanamet laikā, ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

Operācijas

Ja Jums ir nepieciešama liela apjoma ķirurģiska operācija, Jums ir jāpārtrauc lietot Vokanamet procedūras laikā un kādu laiku pēc tās. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Vokanamet.

Jūsu ārsts izlems, vai Jums vajadzīga jebkāda ārstēšana, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs, kamēr Jums ir pārtraukta Vokanamet lietošana. Svarīgi, lai Jūs rūpīgi ievērotu ārsta norādījumus.

Glikoze urīnā

Kanagliflozīna darbības mehānisma dēļ šo zāļu lietošanas laikā Jūsu urīnā būs konstatējams cukurs (glikoze).

Bērni un pusaudži

Vokanamet nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo dati par šādiem pacientiem nav pieejami.

Citas zāles un Vokanamet

Ja Jums asinīs ir nepieciešams injicēt kontrastvielu, kas satur jodu, piemēram, saistībā ar rentģenu vai skenēšanu, Jums ir jāpārtrauc lietot Vokanamet pirms injekcijas vai injekcijas laikā. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Vokanamet.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir tādēļ, ka šīs zāles var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Tāpat dažas citas zāles var ietekmēt šo zāļu iedarbību. Jums varētu būt nepieciešams veikt biežākus glikozes līmeņa noteikšanas un nieru darbības testus, vai arī Jūsu ārstam var rasties nepieciešamība pielāgot Vokanamet devu. It īpaši svarīgi ir pastāstīt par šādām zālēm:

- insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu (piemēram, glimepirīdu vai glipizīdu) cukura diabēta ārstēšanai — Jūsu ārsts varētu vēlēt samazināt Jūsu zāļu devu, lai nepieļautu, ka cukura līmenis Jūsu asinīs kļūst pārāk zems (hipoglikēmija);
- zālēm, kas palielina urīna izdalīšanos (diurētiskajiem līdzekļiem);

- asinszāli saturošiem līdzekļiem (augu izcelsmes zālēm depresijas ārstēšanai);
- karbamazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu (zāles, ko lieto krampju lēkmju kontrolēšanai);
- litiju (zāles, ko lieto bipolāro traucējumu ārstēšanai);
- efavirenzu vai ritonavīru (zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
- rifampicīnu (antibiotika, ko izmanto tuberkulozes ārstēšanai);
- kolestiramīnu (zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs). Skatīt 3. punktu „Šo zāļu lietošana”;
- digoksīnu vai digitoksīnu (zāles, ko lieto noteiktu sirdsdarbības traucējumu gadījumā). Ja kopā ar Vokanamet lieto digoksīnu vai digitoksīnu, var būt nepieciešams pārbaudīt šo zāļu koncentrāciju asinīs;
- dabigatrānu (asinis šķidrinošu līdzekli, kas samazina trombu veidošanās risku);
- alkoholu saturošas zāles. Skatīt sadaļu "Vokanamet kopā ar alkoholu";
- cimetidīnu (zāles, ko lieto kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai);
- kortikosteroīdus (lieto dažādu stāvokļu, piemēram, smaga ādas iekaisuma vai astmas ārstēšanai), kurus lieto iekšķīgi vai injekciju vai inhalāciju veidā;
- bēta-2 agonistus (piemēram, salbutamols vai terbutalīns), ko izmanto astmas ārstēšanai;
- zālēm, ko lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NSPL un COX-2 inhibitoriem, piemēram, ibuprofēnu un celekoksibu);
- noteiktām zālēm augsta asinsspiediena ārstēšanai (AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru antagonistiem).

Vokanamet kopā ar alkoholu

Vokanamet terapijas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktacidozes risku (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas vai turpmākas lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Kanagliflozīnu, vienu no Vokanamet sastāvdaļām, nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Tiklīdz uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, pārrunājiet ar ārstu, kā vislabāk kontrolēt cukura līmeni asinīs, nelietojot Vokanamet.

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti. Konsultējieties ar ārstu, vai pārtraukt šo zāļu lietošanu vai barošanu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vokanamet neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu un lietot instrumentus vai apkalpot mehānismus. Tomēr ir ziņots par reiboni un apreibuma sajūtu, kas varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu vai lietot instrumentus un apkalpot mehānismus.

Vokanamet lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai, ko sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (piemēram, glimepirīds vai glipizīds), vai ar insulīnu var palielināt zema cukura līmeņa asinīs (hipoglikēmijas) risku. Tās pazīmes ir neskaidra redze, lūpu trīcēšana, drebuļi, svīšana, bālums, garastāvokļa izmaiņas vai trauksme vai apmulsums. Tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu un izmantot darbarīkus vai mehānismus. Cik drīz vien iespējams, pastāstiet savam ārstam, ja Jums radušās pazīmes, kas liecina par pazeminātu cukura līmeni asinīs.

Vokanamet satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Vokanamet

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz zāļu lietot

- Vokanamet deva ir viena tablete divas reizes dienā.
- Jums lietojamais Vokanamet stiprums ir atkarīgs no Jūsu veselības stāvokļa un no kanagliflozīna un metformīna daudzuma, kāds nepieciešams cukura līmeņa asinīs kontrolēšanai Jūsu gadījumā.
- Jūsu ārsts parakstīs Jums piemērotāko zāļu stiprumu.

Šo zāļu lietošana

- Norijiet šo tableti veselu, uzdzerot ūdeni.
- Tableti vislabāk lietot ēšanas laikā. Tas mazinās gremošanas traucējumu risku.
- Centieties to lietot vienā laikā katru dienu. Tas palīdzēs atcerēties par šo zāļu lietošanu.
- Ja ārsts Jums ir parakstījis šīs zāles kopā ar kādām zālēm holesterīna līmeņa pazemināšanai, piemēram, kolestiramīnu, Jums šīs zāles jālieto vismaz vienu stundu pirms vai 4 – 6 stundas pēc holesterīna līmeni pazeminošām zālēm.

Jūsu ārsts var parakstīt Vokanamet kopā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm. Atcerieties, ka, lai gūtu Jūsu veselībai vislabāko rezultātu, visas zāles jālieto saskaņā ar ārsta norādījumiem.

Diēta un fiziska slodze

Cukura diabēta kontrolei Jums noteikti jāievēro ārsta, farmaceita vai medmāsas sniegtie ieteikumi par diētu un fizisko slodzi. Īpaši tad, ja ievērojat cukura diabēta ķermeņa masas kontroles diētu, turpiniet to ievērot šo zāļu lietošanas laikā.

Ja esat lietojis Vokanamet vairāk nekā noteikts

Tā kā Vokanamet satur metformīnu, ja esat lietojis vairāk šo zāļu, Jums var rasties laktacidoze. Ja tā notiek ar Jums, iespējams, Jums būs nepieciešama tūlītēja ārstēšanās slimnīcā, jo laktacidoze var izraisīt komu. Laktacidozes simptomi ietver vemšanu, sāpes vēderā, muskuļu krampjus, sliktu vispārēju pašsajūtu ar lielu nogurumu vai apgrūtinātu elpošanu. Citi simptomi ir pazemināta ķermeņa temperatūra un palēnināta sirdsdarbība. Nekavējoties pārtrauciet šo zāļu lietošanu un sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu (skatīt 2. punktu). Ņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Vokanamet

- Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Taču, ja Jums jau jālieto nākamā deva, izlaidiet aizmirsto devu.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Vokanamet

Pārtraucot lietot šīs zāles, Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs. Nepārtrauciet lietot šīs zāles, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums ir kāda no tālāk minētajām būtiskajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet Vokanamet lietošanu un sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu.

Smaga alerģiska reakcija (reti, var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

Smagas alerģiskas reakcijas iespējamās pazīmes ir:

- sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles tūska, kas var izraisīt elpošanas vai rīšanas traucējumus.

Laktacidoze (ļoti reti, var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

Vokanamet var izraisīt ļoti retu (var rasties līdz 1 lietotājam no 10 000), bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Ja tas notiek, **pārtrauciet Vokanamet lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu**, jo laktacidoze var izraisīt komu.

Diabētiska ketoacidoze (reti, var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

Diabētiskās ketoacidozes pazīmes (skatīt arī 2. punktu) ir:

- paaugstināts ketonvielu līmenis urīnā vai asinīs;
- strauja ķermeņa masas samazināšanās;
- slikta dūša vai vemšana;
- sāpes vēderā;
- pārmērīgas slāpes;
- strauja un dziļa elpošana;
- apjukums;
- neparasta miegainība vai noguruma sajūta;
- salda smaka no mutes, salda vai metāliska garša mutē vai urīna vai sviedru smakas pārmaiņas.

Šīs parādības ir iespējamās neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs. Ārsts var nolemt uz laiku vai pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Vokanamet.

Dehidratācija (retāk, var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pārāk liels šķidruma zudums no organisma (dehidratācija). Tā biežāk rodas gados vecākiem pacientiem (75 gadus veciem un vecākiem), pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuri lieto diurētiskos (urīndzenošos) līdzekļus.

Iespējamās dehidratācijas pazīmes ir šādas:

- reiboņa vai apreibuma sajūta;
- samaņas zudums (ģībonis) vai reiboņa vai samaņas zuduma sajūta pieceļoties;
- ļoti sausa vai lipīga mute, stipras slāpes;
- izteikts vājums vai nogurums;
- neliels urīna daudzums vai urīna neizdalīšanās;
- paātrināta sirds darbība.

Ja Jums ir jebkura no tālāk minētajām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu, cik drīz vien iespējams.

Hipoglikēmija (ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija) — ja šīs zāles tiek lietotas kopā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu (piemēram, glimepirīdu vai glipizīdu).

Zema cukura līmeņa asinīs iespējamās pazīmes ir šādas:

- neskaidra redze;
- lūpu trīcēšana;
- drebuļi, svīšana, bālums;
- garastāvokļa izmaiņas, trauksme un apjukums.

Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kā novērst zemu cukura līmeni asinīs un kā rīkoties, ja rodas kāda no iepriekš minētajām pazīmēm.

Urīnceļu infekcijas (bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Šeit ir uzskaitītas dažas nopietnas urīnceļu infekcijas pazīmes:
 - drudzis un/vai drebuļi;
 - dedzinoša sajūta urinējot;
 - sāpes mugurā vai sānos.

Lai arī tā notiek retāk, bet, ja redzat asinis urīnā, nekavējoties izstāstiet ārstam.

Citas blakusparādības, kas novērotas, lietojot tikai kanagliflozīnu.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- maksts sēnīšu infekcija.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi vai apsārtums uz dzimumlocekļa vai priekšādiņas (rauga sēnīšu infekcija);
- urinēšanas izmaiņas (ieskaitot biežāku urinēšanu nekā parasti vai lielāku urīna daudzumu, steidzamu vajadzību urinēt, vajadzību urinēt nakts laikā);
- aizcietējums;
- slāpes;
- nelabums (slikta dūša);
- asins analīzes var liecināt par taukvielu (holesterīna) līmeņa pārmaiņām asinīs un sarkano asins šūnu daudzuma (hematokrīta) palielināšanos asinīs.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- izsitumi vai apsārtusi āda, kas var būt niezoša un ietver piepaceltus izsitumus, sulojošus izsitumus vai pūšļveida izsitumus;
- nātrene;
- asins izmeklējumos var novērot ar nieru darbību saistītas izmaiņas (paaugstināts kreatinīna vai urīnvielas līmenis) vai paaugstinātu kālija līmeni;
- asins izmeklējumos var novērot paaugstinātu fosfātu līmeni asinīs;
- kaula lūzums;
- nieru mazspēja (galvenokārt kā sekas pārāk lielam šķidrums zudumam no Jūsu organisma);
- apakšējās ekstremitātes amputācija (galvenokārt kājas pirkstu), īpaši ja Jums ir augsts sirds slimības risks;
- fimoze – grūtības atvilkt dzimumlocekļa priekšādiņu;
- ādas reakcijas pēc saules starojuma iedarbības.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- starpenes nekrotizējošs fasciīts jeb Furnjē gangrēna, nopietna ārējo dzimumorgānu vai apvidus starp ārējiem dzimumorgāniem un anālo atveri mīksto audu infekcija.

Blakusparādības, kas novērotas, lietojot tikai metformīnu, un kas nav novērotas ar kanagliflozīnu:

- ļoti bieži: slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums;
- bieži: metāliska garša mutē (garšas sajūtas traucējumi), pazemināts B₁₂ vitamīna līmenis (var izraisīt anēmiju – mazu eritrocītu skaitu asinīs);
- ļoti reti: aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes, hepatīts (ar aknām saistīta problēma) un nieze.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vokanamet

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc EXP/Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nelietojiet Vokanamet, ja iepakojums ir bojāts vai redzamas pazīmes, kas liecina par iepakojuma atvēršanu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vokanamet satur

- Aktīvās vielas ir kanagliflozīns un metformīna hidrohlorīds.
 - Katra 50 mg/850 mg tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.
 - Katra 50 mg/1000 mg tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 50 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.
 - Katra 150 mg/850 mg tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 850 mg metformīna hidrohlorīda.
 - Katra 150 mg/1000 mg tablete satur kanagliflozīna hemihidrātu, kura daudzums atbilst 150 mg kanagliflozīna, un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliska celuloze, hipromeloze, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts.
 - Apvalks:
 - 50 mg/850 mg tabletes: makrogols (3350), polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un melnais dzelzs oksīds (E172).
 - 50 mg/1000 mg tabletes: makrogols (3350), polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).
 - 150 mg/850 mg tabletes: makrogols (3350), polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).
 - 150 mg/1000 mg tabletes: makrogols (3350), polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un melnais dzelzs oksīds (E172).

Vokanamet ārējais izskats un iepakojums

- Vokanamet 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir rozā, kapsulas formā, 20 mm garas, apvalkotas un ar iespaidumu "CM" vienā pusē un "358" otrā pusē.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir gaiši brūnas, kapsulas formā, 21 mm garas, apvalkotas un ar iespaidumu "CM" vienā pusē un "551" otrā pusē.
- Vokanamet 150 mg/850 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir gaiši dzeltenas, kapsulas formā, 21 mm garas, apvalkotas un ar iespaidumu "CM" vienā pusē un "418" otrā pusē.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir violetas, kapsulas formā, 22 mm garas, apvalkotas un ar iespaidumu "CM" vienā pusē un "611" otrā pusē.

Vokanamet pieejams ABPE pudelēs ar bērniem neatveramu aizdari. Iepakojumu izmērs ir kastītes ar 20 un 60 tabletēm un vairāku kastīšu iepakojums ar 180 tabletēm (3 pudeles pa 60 tabletēm katrā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

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

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. gada mēnesis}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.