

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vokanamet 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab kanaglifloosinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanaglifloosiinile ja 850 mg metformiinvesinikkloriidile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tablett on toimeainet kiiresti vabastav, õhukese polümeerikattega, roosa, kapslikujuline, 20 mm pikk, mille ühel küljel on pimetrükk „CM” ja teisel küljel „358”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vokanamet on näidustatud koos dieedi ja füüsilise koormusega 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud 18-aastastele ja vanematele patsientidele vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks:

- patsientidel, kelle puhul metformiini maksimaalselt talutavad annused ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli;
- patsientidel, kes tarvitavad metformiini maksimaalselt talutavaid annuseid koos teise vere glükoosisisaldust vähendava ravimiga, sh insuliin, ja need ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli (vt lõikudest 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid erinevate täiendavate ravimite kohta).
- patsientidel, kes juba tarvitavad kanaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni eraldi tablettidena.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Vokanameti vere glükoosisisaldust vähendav annus tuleb individualiseerida, põhinedes patsiendi hetkel kasutuseloleval ravil, tõhususel ja talutavusel, kasutades soovitatud ööpäevaseid annuseid 100 mg või 300 mg ja annus ei tohi ületada metformiini suukaudseid maksimaalseid soovitatavaid ööpäevaseid annuseid.

Patsiendid, kellel metformiini maksimaalne talutav annus ei taga piisavat kontrolli

Patsiendid, kellel metformiini ei taga piisavat kontrolli, peaks Vokanameti soovitatav algannus sisaldama 50 mg kanaglifloosiini kaks korda ööpäevas ja lisaks juba tarvitav või lähim terapeutiliselt sobilik metformiini annus. Patsientidel, kes taluvad 50 mg kanaglifloosiini sisaldavat Vokanameti annust ja kes vajavad tõhusamat kontrolli vere glükoosisisalduse üle, võib Vokanameti sisalduva kanaglifloosiini kaks korda ööpäevas võetavat annust suurendada 150 mg-ni (vt allpool ja lõik 4.4).

Patsiendid, kes lähevad üle kanaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettidelt

Patsientidel, kes lähevad üle kanaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettidelt, peaks Vokanametis sisalduv kanaglifloosiini ja metformiini ööpäevane koguanus olema sama suur nagu varem või lähim terapeutiliselt sobilik metformiini annus.

Enne Vokanametile üleminekut tuleb kaaluda kanaglifloosiini annuse tiitrimist (lisatakse metformiini optimaalsele annusele).

Patsientidel, kes taluvad 50 mg kanaglifloosiini sisaldavat Vokanameti annust ja kes vajavad tõhusamat kontrolli vere glükoosisisalduse üle, võib kaaluda Vokanametis oleva kanaglifloosiini annuse suurendamist 150 mg-ni.

Ettevaatlik tuleb olla, kui 50 mg kanaglifloosiini sisaldava Vokanameti annust suurendatakse 150 mg-ni patsientidel vanuses ≥ 75 aasta, teadaolevalt kardiovaskulaarse haigusega patsientidel või patsientidel, kellel kanaglifloosiiniga esile kutsutud diurees tekitab riski (vt lõik 4.4). Vähenenud vedelikumahuga patsientidel soovitatakse see seisund korrigeerida enne ravi alustamist Vokanametiga (vt lõik 4.4).

Kui kanaglifloosiini kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga (nt sulfonüüluurea), võib hüpotlükeemia riski vähendamiseks kaaluda insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksemat annust (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Et metformiin eritub osaliselt neerude kaudu ja eakatel patsientidel on neerutalitlus suure tõenäosusega halvenenud, peab vanuse kasvades olema Vokanameti kasutamisel ettevaatlik. Neerutalitluse regulaarne hindamine on vajalik metformiinist tingitud laktatsidoosi ennetamiseks, eriti eakatel patsientidel. Tuleb arvestada kanaglifloosiinist tingitud vedelikumahu vähenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Patsientidel, kellel glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) on 60 kuni < 90 ml/min/1,73 m² või kreatiiniini kliirens (CrCl) 60 kuni < 90 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Toimeaine metformiini tõttu ei tohi Vokanameti kasutada mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsiendid (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Toimeaine metformiini tõttu ei ole maksapuudulikkusega patsientidel Vokanameti kasutamine soovitatav (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Puuduvad kliinilised kogemused Vokanameti kasutamise kohta maksapuudulikkusega patsientidel.

Lapsed

Vokanameti ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

Vokanameti võetakse suukaudselt kaks korda ööpäevas söögi ajal, et vähendada metformiinist põhjustatud seedetrakti kõrvaltoimeid. Tabletid tuleb alla neelata tervelt.

Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta kohe, kui patsiendile meelde tuleb. Kui järgmise annuse võtmise aeg on lähedal, võib patsient jätta ununenud annuse vahele ja võtta ravimi järgmisel ettenähtud ajal.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes;
- diabeetiline ketoatsidoos, diabeetiline koomaeelne seisund;
- mõõdukas ja raske neerupuudulikkus (patsiendid, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min), (vt lõigud 4.2 ja 4.4);
- ägedad seisundid, mis võivad muuta neerutalitlust, näiteks dehüdratsioon, raske infektsioon, šokk (vt lõik 4.4);
- äge või krooniline koehüpoksiat põhjustav haigus, näiteks südame- või hingamispuudulikkus, hiljutine müokardiinfarkt, šokk;
- maksapuudulikkus, äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Vokanameti ei ole uuritud 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ja selle kasutamine ei ole seetõttu sellistel patsientidel soovitatav.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on harvaesinev, kuid raske (kiire ravi puudumisel suure suremusega) metaboolne tüsistus, mis võib tekkida metformiini kuhjumise tõttu. Metformiini tarvitavatel patsientidel on teatatud laktatsidoosi esinemisest peamiselt raske neerupuudulikkusega diabeetikutel. Laktatsidoosi esinemist on võimalik vähendada ja seda peaks tegema, hinnates ka muid kaasnevaid riskitegureid, nagu halvasti kontrollitud diabeet, ketoatsidoos, pikem paastumine, alkoholi liigtarvitamine, maksapuudulikkus ja kõik hüpoksiaga seotud seisundid.

Diagnoosimine

Kui esinevad mittespetsiifilised nähud, nagu lihaskrambid koos seedehäiretega, nt kõhuvalu ja tugev asteenia, peab arvestama laktatsidoosi riskiga.

Sellele võib järgneda atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, hüpotermia ja kooma. Diagnostilise väärtusega laboratoorsed leiud on vere pH langus, plasma laktaadisaldus > 5 mmol/l ning suurenenud anioonide vahe ja laktaadi/püruvaadi suhe. Metaboolse atsidoosi kahtluse korral peab kohe katkestama käimasoleva ravi ja patsiendi hospitaliseerima (vt lõik 4.9). Arstid peavad patsiente teavitama laktatsidoosi riskist ja sümptomitest.

Neerutalitlus

Et metformiin eritatakse neerude kaudu ja metformiini kuhjumine võib põhjustada laktatsidoosi, peab enne ravi alustamist ja edasi regulaarselt määrama eGFR-i või kreatiniini kliirensi väärtused:

- normaalse neerutalitlusega patsientidel vähemalt üks kord aastas;
- patsientidel, kelle kreatiniini kliirens (eGFR) on normaalväärtuse alumise piiri lähedal ja eakatel patsientidel vähemalt kaks kuni neli korda aastas.

Eakatel patsientidel on neerutalitluse halvenemine sage ja asümptomaatiline. Olukordades, kus neerutalitlus võib halveneda, peab olema eriti ettevaatlik; näiteks vererõhku alandava või diureetikumravi alustamisel ja kui alustatakse ravi mittesteroidse põletikuvastase ainega (MSPVA).

Joodi sisaldava kontrastaine manustamine

Radioloogilistes uuringutes kasutusel olevate joodi sisaldavate kontrastainete veenisisene manustamine võib viia neerupuudulikkuse tekkeni. See võib põhjustada metformiini kuhjumist, mis võib suurendada laktatsidoosi ohtu. Vokanameti tarvitamise peab katkestama enne uuringut või selle ajal. Ravi tohib uuesti alustada vähemalt 48 tunni möödumisel ja ainult siis, kui neerutalitlus on analüüside põhjal hinnatud normaalseks (vt lõik 4.5).

Operatsioonid

Et Vokanamet sisaldab metformiini, peab selle võtmise katkestama 48 tundi enne plaanilist operatsiooni, kus kasutatakse üld-, spinaal- või periduraalanesteesiat. Ravi tohib uuesti alustada, kui operatsioonist on möödunud vähemalt 48 tundi või kui toitmine toimub uuesti suu kaudu, ja ainult siis, kui normaalne neerutalitluse on kindlaks tehtud.

Kasutamine patsientidel, kellel esineb vedelikumahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete risk

Oma toimemehhanismi tõttu kanaglifloosin suurendades glükoosi eritumist uriiniga (UGE) indutseerib osmootset diureesi, mis võib vähendada intravaskulaarset mahtu ja langetada vererõhku (vt lõik 5.1). Kanaglifloosini kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon või hüpotensioon) sagenemist rohkem kanaglifloosini 300 mg annusega ja need esinesid sagedamini esimese kolme kuu jooksul (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel kanaglifloosinist põhjustatud vererõhu langus võib kujutada riski, näiteks patsiendid, kellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus, antihüpertensiivset ravi saavad patsiendid, kellel on anamneesis hüpotensioon, patsiendid, kes saavad diureetikume, või eakad patsiendid (≥ 65 -aastased) (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Vähenenud vedelikumahu tõttu täheldati tavaliselt väikest keskmist eGFR-i vähenemist esimese 6 nädala jooksul pärast ravi alustamist kanaglifloosiniga. Patsientidel, kes on tundlikud ülalkirjeldatud suurema intravaskulaarse mahu vähenemise suhtes, täheldati mõnikord suuremat eGFR-i vähenemist ($> 30\%$), mis seejärel paranes ja nõudis harva ravi katkestamist kanaglifloosiniga (vt lõik 4.8).

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid vedelikumahu vähenemise sümptomitest. Kanaglifloosini ei soovitata lingudiureetikume saavatele patsientidele (vt lõik 4.5) või vähenenud vedelikumahuga, nt ägedast haigusest tingitud (nagu gastrointestinaalne haigus) patsientidele.

Kui Vokanameti saavatel patsientidel esinevad seisundid, mis võivad viia vedelikumahu vähenemisele (nagu mao-seedetrakti haigus), soovitatakse hoolikalt jälgida vedelikumahtu (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmised, laboratoorsed analüüsid, sealhulgas neerutalitluse testid) ja seerumi elektrolüüte. Patsientidel, kellel väheneb ravi ajal Vokanametiga veremaht, võib kaaluda ravi ajutist katkestamist kuni seisundi korrigeerimiseni. Katkestamisel tuleb kaaluda sagedasemat glükoosisisalduse jälgimist.

Diabeetiline ketoatsidoos

Harvadel juhtudel on teatatud diabeetilisest ketoatsidoosist (DKA) (sh eluohtlikud juhud) kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt SGLT2 inhibiitoritega (sh kanaglifloosin) ravitud patsientidel. Mitmetel juhtudel oli seisundi kliiniline pilt ebatüüpiline, veresuhkru väärtused olid tõusnud vaid mõõdukalt, jäädes alla 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei ole teada, kas DKA esinemise tõenäosus on suurem kanaglifloosini suuremate annuste kasutamisel.

Diabeetilise ketoatsidoosi riskiga tuleb arvestada, kui esinevad mittespetsiifilised sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, isutus, kõhuvalu, ülemäärane janu, hingamisraskused, segasus, ebatavaline väsimus või unisus. Patsiente, kellel tekivad sellised sümptomid, tuleb otsekohe ketoatsidoosi suhtes hinnata, vaatamata sellele, milline on veresuhkru tase.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või on diagnoositud DKA, tuleb kanaglifloosiniga ravi otsekohe peatada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes on hospitaliseeritud seoses suuremahulise kirurgilise operatsiooni või akuutse tõsise haigestumisega. Mõlemal juhul võib patsiendi seisundi stabiliseerumisel ravi Vokanametiga taas jätkata.

Enne ravi alustamist Vokanametiga tuleb kaaluda patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mille tõttu patsiendil võib olla eelsoodumus ketoatsidoosi tekkeks.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk DKA tekkeks, sh väikese beetarakkude funktsionaalse reserviga patsiendid (sh II tüüpi diabeediga patsiendid, kellel on madal C-peptiidi tase või latentse autoimmuunse diabeediga täiskasvanud patsiendid (LADA) või pankreatiidi anamneesiga patsiendid), patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toitumist või tugevat dehüdratsiooni, patsiendid, kellel on vähendatud insuliini annuseid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haigestumise, kirurgilise sekkumise või alkoholi kuritarvitamise tõttu. Neil patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitoreid kasutada ettevaatusega.

SGLT2 inhibiitorravi taasalustamine patsientidel, kellel on varem esinenud DKA SGLT2 inhibiitori kasutamise ajal, ei ole soovitatav, välja arvatud juhul kui on selgunud ja kõrvaldatud muu soodustav tegur.

Kanaglifloosiini ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud I tüüpi diabeediga patsientidel ning seda ei tohi kasutada I tüüpi diabeediga patsientide raviks. Vähesed kliinilistest uuringutest saadud andmed on näidanud, et DKA esinemissagedus I tüüpi diabeediga patsientide seas, kes said ravi SGLT2 inhibiitoriga, oli sage.

Tõusnud hematokrit

Kanaglifloosiinraviga täheldati haematokriti tõusu (vt lõik 4.8), seetõttu on vajalik ettevaatus juba tõusnud hematokritiga patsientidel.

Eakad (> 65-aastased)

Eakatel patsientidel võib esineda vedelikumahu vähenemise suurem risk, neid ravitakse suurema tõenäosusega diureetikumidega ja neil võib esineda neerutalitluse kahjustus. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat teatati kanaglifloosiinraviga seoses vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suuremast esinemissagedusest. Veel teatati sellistel patsientidel suuremast eGFR-i vähenemisest (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Suguelundite seeninfektsioonid

Samalaadselt naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibeerimise mehhanismiga, mille puhul esineb suurenenud UGE, teatati kanaglifloosiini kliinilistes uuringutes vulvovaginaalsest kandidiaasist naistel ja balaniidist või balanopostiidist meestel (vt lõik 4.8). Infektsiooni teke oli tõenäolisem neil mees- ja naispatsientidel, kellel oli anamneesis suguelundite seeninfektsioonid. Balaniit või balanopostiit esines peamiselt ümberlõikamata meespatsientidel. Harvadel juhtudel teatati fimosist ja mõnikord tehti ümberlõikamine. Enamikku genitaalide seeninfektsioonidest raviti toopiliste seenevastaste ravimitega, mille oli välja kirjutanud tervishoiutöötaja või oli patsient ise ravinud, jätkates samal ajal ravi Vokanametiga.

Südamepuudulikkus

Kogemused *New York Heart Associationi* (NYHA) III klassi patsientidega on piiratud ja kogemused puuduvad kanaglifloosiini kliinilistest uuringutest NYHA IV klassi patsientidega.

Uriini laboratoorne hindamine

Oma toimemehhanismi tõttu on Vokanameti võtvatel patsientidel uriini glükoositest positiivne.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vokanametiga ei ole farmakokineetilisi ravimite koostoimete uuringuid läbi viidud. Samas on antud uuringuid läbi viidud toimeainetega (kanaglifloosiin ja metformiin) eraldi. Kanaglifloosiini (300 mg üks

kord päevas) ja metformiini (2000 mg üks kord päevas) koosmanustamisel ei olnud kliiniliselt olulist toimet kanagliflosiini ega metformiini farmakokineetikale.

KANAGLIFLOSIIN

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Kanagliflosiin võib tugevdada diureetikumide toimet ning suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Kanagliflosiini ei soovitata kasutada lingudiureetikume tarvitavatel patsientidel.

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid, näiteks sulfonüüluuread, võivad põhjustada hüpotensiooni. Seetõttu võib hüpotensiooni riski vähendamiseks vajalik olla insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksem annus Vokanametiga kombineerimisel (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

Muude ravimite mõju kanagliflosiinile

Kanagliflosiini metabolism toimub peamiselt glükuronidkonjugatsiooni kaudu, mida vahendavad UDP glükuronosüültransferaas 1A9 (UGT1A9) ja 2B4 (UGT2B4). Kanagliflosiini transpordib P-glükoproteiin (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP).

Ensüümi indutseerijad (nagu naistepuna ehk *Hypericum perforatum*, rifampitsiin, barbituraadid, fenütoiin, karbamasepiin, ritonaviir, efavirens) võivad suurendada kanagliflosiini vähenenud plasmakontsentratsiooni. Pärast kanagliflosiini manustamist koos rifampitsiiniga (erinevate aktiivsete transporterite ja ravimeid metaboliseerivate ensüümide indutseerija) täheldati kanagliflosiini plasmakontsentratsiooni (kõveraalse pindala, AUC) ja maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) vähenemist vastavalt 51% ja 28% võrra. Kanagliflosiini ekspositsiooni vähenemine võib vähendada efektiivsust.

Kui UGT-de ja transportvalkude kombineeritud indutseerijat tuleb manustada koos kanagliflosiiniga, on kanagliflosiinile tekkiva vastuse hindamiseks asjakohane vere glükoosisalduse kontrolli jälgimine. Kui UGT ensüümide indutseerijat tuleb manustada koos kanagliflosiiniga, võib 150 mg kanagliflosiini sisaldava kaks korda ööpäevas tarvitatava Vokanameti annuse suurendamist kaaluda patsientidel, kes juba taluvad annust 50 mg kanagliflosiini kaks korda ööpäevas ja kes vajavad vere glükoosisalduse lisakontrolli (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kolestüramiin võib vähendada kanagliflosiini plasmakontsentratsiooni. Kanagliflosiini tuleb manustada vähemalt 1 tund enne või 4...6 tundi pärast sapphapete sekvestrante, et vähendada võimalikke häireid nende imendumises.

Koostoimete uuringud viitavad, et kanagliflosiini farmakokineetikat ei mõjuta metformiin, hüdroklorotiasiid, suukaudsed kontratseptiivid (etinüülöstradiol ja levonorgestrool), tsüklosporiin ja/või probenetsiid.

Kanagliflosiini mõju muudele ravimitele

Digoksiin

Kanagliflosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul kombinatsioonis digoksiini 0,5 mg üksikannusega, millele järgnes annus 0,25 mg ööpäevas 6 päeva jooksul, põhjustas digoksiini AUC 20% suurenemise ja C_{max} -i 36% suurenemise. Selle põhjuseks oli tõenäoliselt P-gp inhibeerimine. On täheldatud, et kanagliflosiin inhibeerib P-gp-d *in vitro*. Digoksiini või muid südameglükosiide (nt digitoksiin) võtvaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

Dabigatraan

Kanaglifloosiini (nõrk P-gp inhibiitor) koosmanustamise toimet dabigatraaneteksilaadile (P-gp substraat) ei ole uuritud. Et dabigatraani kontsentratsioonid võivad kanaglifloosiini juuresolekul suureneeda, tuleb jälgida veritsuse või aneemia sümptomeid, kui dabigatraani kombineeritakse kanaglifloosiiniga.

Simvastatiin

Kanaglifloosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul kombinatsioonis simvastatiini (CYP3A4 substraat) 40 mg üksikannusega põhjustas simvastatiini AUC 12% suurenemise ja C_{max} -i 9% suurenemise ning simvastatiinhappe AUC 18% ja C_{max} -i 26% suurenemise. Simvastatiini ja simvastatiinhappe plasmakontsentratsioonide suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Rinnavähi resistentsusvalgu inhibeerimist kanaglifloosiini poolt ei saa soolestiku tasandil välistada ja seetõttu võib tekkida suurenenud ekspositsioon ravimite korral, mida rinnavähi resistentsusvalk transpordib, näiteks teatud statiinid, nagu rosuvastatiin, ja mõned vähivastased ravimid.

Koostoimete uuringutes ei olnud kanaglifloosiinil püsikontsentratsioonide juures olulist toimet metformiini, suukaudsete kontratseptiivide (etinüülöstradiool ja levonorgestrel), glibenklamiidi, parasetamooli, hüdroklorotiasiidi või varfariini farmakokineetikale.

Toimed ravimi-/laboratoorsetele analüüsidele

1,5-AG analüüs

Kanaglifloosiini kasutamisel võib uriiniga erituva glükoosikoguse suurenemine ekslikult vähendada 1,5-anhüdrolütsitooli (1,5-AG) sisaldust ja muuta 1,5-AG analüüsi glükeemiliseks kontrolliks ebausaldusväärseks. Seetõttu ei peaks Vokanameti kasutataval patsientidel kasutama 1,5-AG analüüsi glükeemiliseks kontrolliks. Rohkema teabe saamiseks on soovitatav pöörduda kasutatava 1,5-AG analüüsi tootja poole.

METFORMIIN

Mittesoovitavad kombinatsioonid

Alkohol

Et Vokanameti toimeaineks on metformiin (vt lõik 4.4), suurendab äge alkoholimürgistus laktatsidoosi tekke ohtu (eriti paastumise, alatoitumise või maksapuudulikkuse korral). Alkoholi ja alkoholi sisaldavate ravimite tarbimist tuleb vältida.

Joodi sisaldavad kontrastained

Radioloogiliste uuringute käigus joodi sisaldavate kontrastainete veenisisene manustamine võib viia neerupuudulikkuseni, mille tagajärjel kuhjub metformiin ja suureneb laktatsidoosi tekke oht. Seetõttu peab Vokanameti tarvitamise katkestama enne uuringut või selle ajal. Ravi tohib uuesti alustada vähemalt 48 tunni möödumisel ja ainult siis, kui neerutalitlus on analüüside põhjal hinnatud normaalseks (vt lõik 4.4).

Katioonsed ravimid

Katioonsed ravimid, mis erituvad neerutorukeste kaudu (nt tsimetidiin), võivad omada koostoimet metformiiniga, konkureerides ühiste neerutorukestes asuvate transpordisüsteemide pärast. Seitsmel tervel vabatahtlikul läbi viidud uuringus näidati, et 400 mg kaks korda ööpäevas manustatud tsimetidiin suurendas metformiini AUC-d 50% ja C_{max} -i 81% võrra. Seetõttu tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse hoolikat jälgimist, annuse kohandamist soovitude järgi ja diabeediravimite skeemi muutmist, kui samal ajal manustatakse katioonseid ravimeid, mis erituvad neerutorukeste kaudu (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kombinatsioonid, mille korral on vajalik eriline ettevaatus

Glükokortikoididel (süsteemselt ja paikset manustatavad), beeta-2 agonistidel ja diureetikumidel on sisemine hüperglükeemiline toime. Patsienti peab sellest teavitama ja sagedamini mõõtma tema vere glükoosisisaldust, eelkõige antud ravimitega ravi alustamisel. Vajadusel peab vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite annust kohandama, kui samal ajal tarvitatakse muid ravimeid ja kui ravimi tarvitamine katkestatakse.

Neerutalitlust halvendava toime tõttu võivad diureetikumid (eriti lingudiureetikumid) suurendada metformiinist põhjustatud laktatsidoosi tekke riski.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ainult kanaglifloosiini või Vokanameti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Kanaglifloosiiniga läbi viidud katsed loomadel on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Piiratud andmed metformiini kasutamisest rasedatel ei ole näidanud suurenenud ohtu kaasasündinud väärarendite tekkeks. Metformiiniga läbi viidud loomkatsete põhjal ei esine kahjulikke mõjusid rasedusele, embrüonaalsele või lootelisele arengule, sünnitamisele ega sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3).

Vokanameti ei tohi raseduse ajal kasutada. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi kanaglifloosiiniga katkestada.

Imetamine

Vokanameti kombineeritud toimeainete mõju imetavatele loomadele ei ole uuritud. Ei ole teada, kas kanaglifloosiin ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Saadaolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomade kohta näitavad, et kanaglifloosiin/metaboliidid eritub(vad) rinnapiima, samuti on näidatud farmakoloogiliselt vahendatud toimeid rinnapiimatoidul olevatele järglastele ja noortele rottidele, kes on kanaglifloosiiniga kokku puutunud (vt lõik 5.3). Metformiin eritub inimese rinnapiima väikeses koguses. Riski vastasündinutele/imikutele ei saa välistada. Kanaglifloosiini ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Vokanameti toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Loomkatsed ei näita kanaglifloosiini ega metformiini kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vokanamet ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski tuleb patsiente teavitada hüperglükeemia riskist, kui Vokanameti kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga, ja vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne pearinglus) suurenenud riskist (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

KANAGLIFLOSIIN

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kanaglifloosiini ohutust hinnati 10 285-1 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, sealhulgas 5151 patsiendil, kes said kanaglifloosiini ja metformiini kombinatsioonravi. Lisaks viidi läbi 18 nädala pikkune topelpime platseebokontrolliga 2. faasi uuring, kus 279 patsiendist 186 said kaks korda ööpäevas

lisaks metformiinile täiendava ravina kanaglifloosini (50 mg või 150 mg kanaglifloosini täiendavalt 500 mg metformiinile).

Peamine ohutuse ja talutavuse hindamine viidi läbi nelja 26-nädalase platseebokontrolliga kliinilise uuringu (monoteraapia ja täiendav ravi metformiiniga, metformiini ja sulfonüüluureaga ning metformiini ja pioglitasoniga) ühendatud analüüsis (n = 2313). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal olid hüpoglükeemia kombineerimisel insuliini või sulfonüüluureaga, vulvovaginaalne kandidiaas, kuseteede infektsioon ja polüuuria või pollakisuuria (st sage urineerimine). Kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamisele $\geq 0,5\%$ -l kõigist kanaglifloosiniga ravitud patsientidest, olid nendes uuringutes vulvovaginaalne kandidiaas (0,7%-l naispatsientidest) ja balaniti või balanopostiit (0,5%-l meespatsientidest). Ohutuse lisaanalüüsid (sealhulgas pikaajalised andmed) kogu kanaglifloosini programmi (platseebo ja aktiivse kontrolliga uuringud) pärinevate andmetega viidi läbi teatatud kõrvaltoimete hindamiseks, et tuvastada kõrvaltoimed (vt tabel 1) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 toodud kõrvaltoimed põhinevad ülalkirjeldatud nelja 26-nädalase platseebokontrolliga uuringu (n = 2313) ühendatud analüüsil. Tabelis on toodud ka kanaglifloosini kõrvaltoimed, millest on teatatud ülemaailmselt turuletulekujärgsel kasutamisel. Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud sageduse ja organsüsteemi klassi alusel. Kõrvaltoimete sagedus on määratletud järgmiste kategooriate alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed (MedDRA) platseebokontrolliga uuringutest^a ja turuletulekujärgsest kogemusest tabelina

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage	Hüpoglükeemia koos insuliini või sulfonüüluureaga
Aeg-ajalt	Dehüdratsioon*
Harv	Diabeetiline ketoatsidoos**
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	Posturaalne pearinglus*, sünkoop*
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon*
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage	Kõhukinnisus, janu ^b , iiveldus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Lööve ^c , urtikaaria
Teadmata	Angioödeem ^d
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Luumurd ^e
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Sage	Polüuuria või pollakisuuria ^f , kuseteede infektsioon (turuletulekujärgselt on teatatud põelonefriidist ja urosepsisest)
Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus (peamiselt vedelikumahu vähenemise kontekstis)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Väga sage	Vulvovaginaalne kandidoos** ^g
Sage	Balaniit või balanopostiit** ^h
Uuringud	
Sage	Düslipideemia ^l , hematokriti suurenemine** ^j
Aeg-ajalt	Vere kreatiniinisalduse suurenemine** ^k , vere ureaesisalduse suurenemine** ^l , vere kaaliumisisalduse suurenemine** ^m , vere fosfaadisisalduse suurenemine ⁿ

* Seotud vedelikumahu vähenemisega; vt lõik 4.4.

** Vt lõik 4.4.

^a Eraldiolevatest kesketest uuringutest (sh mõõduka neerukahjustusega patsiendid; eakad patsiendid (≥ 55-aastased kuni ≤ 80-aastased); suurenenud kardiovaskulaarse riskiga patsiendid) pärit ohutusprofiile peeti üldiselt vastavaks selles tabelis näidatud kõrvaltoimetele.

^b Janu hõlmab termineid „janu”, „suukuivus” ja „polüdüpsia”.

^c Lööve hõlmab mõisteid „erütematoosne lööve”, „generaliseerunud lööve”, „makulaarne lööve”, „makulopapulaarne lööve”, „papulaarne lööve”, „sügelev lööve”, „pustulaarne lööve” ja „vesikulaarne lööve”.

^d Põhineb kanaglifloosiini turuletulekujärgsel kogemusel.

^e Luumurdudest teatati 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiini korral vastavalt 0,7%-l ja 0,6%-l juhtudest, platseebo korral 0,3%-l juhtudest. Rohkema teabe saamiseks vt luumurru lõiku allpool.

^f Polüuuria või pollakisuuria hõlmab mõisteid „polüuuria”, „pollakisuuria”, „uriinipakitsus”, „noktuuria” ja suurenenud uriinikogus”.

^g Vulvovaginaalne kandidoos hõlmab mõisteid „vulvovaginaalne kandidoos”, „vulvovaginaalne seeninfektsioon”, „vulvovaginiit”, „vaginaalne infektsioon”, „vulviit” ja „genitaalne seeninfektsioon”.

^h Balaniit või balanopostiit hõlmab mõisteid „balaniit”, „balanopostiit”, „*Candida* balaniit” ja „suguelundite seeninfektsioon”.

ⁱ Keskmine protsendiline suurenemine algtasemest kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg vs. platseebo olid vastavalt üldkolesteroolil 3,4% ja 5,2% vs. 0,9%; HDL-kolesteroolil 9,4% ja 10,3% vs. 4,0%; LDL-kolesteroolil 5,7% ja 9,3% vs. 1,3%; mitte-HDL-kolesteroolil 2,2% ja 4,4% vs. 0,7%; triglütseriididel 2,4% ja 0,0% vs. 7,6%.

^j Keskmine muutus algtasemel hematokritis oli vastavalt 2,4% ja 2,5% 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiinil võrreldes 0,0%-ga platseebol.

^k Keskmine protsendiline muutus algtasemel kreatiniinis oli vastavalt 2,8% ja 4,0% 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiinil võrreldes 1,5%-ga platseebol.

^l Keskmine protsendiline muutus algtasemes vere ureaalämmastikus oli vastavalt 17,1% ja 18,0% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 2,7% platseebol.

^m Keskmine protsendiline muutus algtasemes vere kaaliumisisalduses oli vastavalt 0,5% ja 1,0% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 0,6% platseebol.

ⁿ Keskmine protsendiline muutus algtasemes seerumi fosfaadisisalduses oli 100 mg kanaglifloosiinil 3,6% ja 300 mg kanaglifloosiinil 5,1% võrreldes 1,5%-ga platseebol.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimed

Nelja 26-nädalase platseeboga kontrollitud uuringu ühendatud analüüsis oli kõigi vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon, dehüdratsioon ja süngoop) esinemissagedus 1,2% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 1,3% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 1,1% platseebo puhul. Kahes aktiivse kontrolliga uuringus oli esinemissagedus kanaglifloosiini rühmas sarnane võrdlusravimite puhul täheldatuga.

Kardiovaskulaarses uuringus, kus patsiendid olid üldiselt vanemad ja diabeetiliste tüsistuste esinemissagedus suurem, oli vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus 2,8% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 4,6% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 1,9% platseebo puhul.

Nende kõrvaltoimete riskitegurite hindamiseks viidi läbi kaheksa kontrollitud III faasi uuringu patsientide suurem ühendatud analüüs (N = 9439), mis hõlmas mõlemat kanaglifloosiini annust. Ühendatud analüüsis esines lingudiureetikume saavatel patsientidel, algse eGFR-iga 30 kuni

< 60 ml/min/1,73 m² patsientidel ja ≥ 75 aasta vanustel patsientidel üldiselt nende kõrvaltoimete suurem esinemissagedus. Lingudiureetikume saavatel patsientidel oli esinemissagedus 3,2% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja 8,8% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes 4,7%-ga kontrollrühmas. Algse eGFR-iga 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl-iga 30 kuni < 60 ml/min patsientidel oli esinemissagedus 4,8% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja 8,1% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes 2,6%-ga kontrollrühmas. ≥ 75 aasta vanustel patsientidel oli esinemissagedus 4,9% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja 8,7% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes 2,6%-ga kontrollrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kardiovaskulaarses uuringus ja suuremas ühendatud analüüsis ei esinenud kanaglifloosiiniga sagedamini ravi katkestamist vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete tõttu ega vähenenud vedelikumahuga seotud raskeid kõrvaltoimeid.

Hüopoglükeemia kasutamisel täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava ravimiga

Ravirühmades, sealhulgas platseeborühmas, oli kasutamisel monoterapiana või täiendava ravina metformiinile hüopoglükeemia esinemissagedus väike (umbes 4%). Kui kanaglifloosiin lisati insuliinravile, täheldati hüopoglükeemiat 49,3%-l, 48,2%-l ja 36,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga, ning raske hüopoglükeemia esines 1,8%-l, 2,7%-l ja 2,5%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga. Kui kanaglifloosiin lisati ravile sulfonüüluureaga, täheldati hüopoglükeemiat 4,1%-l, 12,5%-l ja 5,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Suguelundite seeninfektsioonid

Vulvovaginaalsest kandidiaasist (sealhulgas vulvovaginiidist ja vulvovaginaalsest seeninfektsioonist) teatati 3,2%-l platseeboga ravitud naispatsiendil võrreldes 10,4% ja 11,4% vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 300 mg kanaglifloosiiniga (üks kord ööpäevas) ravitud naispatsiendiga. Enamik teateid vulvovaginaalse kandidiaasi kohta pärines esimesest neljast ravikuust. Kanaglifloosiini võtvate naispatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 2,3%-l. Kokku katkestas ravi kanaglifloosiiniga 0,7% naispatsientidest vulvovaginaalse kandidiaasi tõttu (vt lõik 4.4).

Candida põhjustatud balaniidist või balanopostiidist teatati 0,6%-l platseeboga ravitud meespatsiendil võrreldes 4,2% ja 3,7% vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 300 mg kanaglifloosiiniga (üks kord ööpäevas) ravitud meespatsiendiga. Kanaglifloosiini võtvate meespatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 0,9%-l. Kokku katkestas ravi kanaglifloosiiniga 0,5% meespatsientidest *Candida* põhjustatud balaniidi või balanopostiidi tõttu. Harvadel juhtudel teatati fimosist ja mõnikord tehti ümberlõikamine (vt lõik 4.4).

Kuseteede infektsioonid

Kuseteede infektsioonidest teatati sagedamini 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas manustamine; vastavalt 5,9% ja 4,3%) kui platseebo puhul (4,0%). Enamik infektsioone olid kerged kuni mõõdukad ja raskete kõrvaltoimete esinemissagedus ei suurenenud. Uuringus osalejad allusid standardsetele ravimeetoditele, jätkates ravi kanaglifloosiiniga.

Luumurd

4327-l kardiovaskulaarse haiguse suure riskiga patsiendil oli kardiovaskulaarses uuringus luumurdude esinemine kanaglifloosiini 100 mg ja 300 mg ekspositsiooni korral vastavalt 1,6 ja 1,6 100 patsiendiaasta kohta ning platseebo korral 1,1 100 patsiendiaasta kohta, kusjuures murrud esinesid esimese 26 ravinädala jooksul esialgu ebaproportsionaalselt. Teises 2. tüüpi diabeedi uuringus kanaglifloosiiniga, kuhu kaasati umbes 5800 patsiendist koosnev diabeedi üldpopulatsioon, ei esinenud murdude riski esinemises erinevusi võrreldes kontrollrühmaga. 104 ravinädala järel ei mõjutanud kanaglifloosiin negatiivselt luu mineraalset tihedust.

Eripopulatsioonid

Eakad (≥ 65 -aastased)

Kaheksas platseebokontrolli ja aktiivse kontrolliga uuringute ühendatud analüüsis peeti eakate patsientide kanaglifloosiini ohutusprofiili üldiselt vastavaks nooremate patsientide omale. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat esines vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne peeringlus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suurem esinemissagedus: 4,9%, 8,7% ja 2,6% vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ning kontrollrühmas. eGFR-i vähenemisest teatati 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiini rühmas (vastavalt -3,6% ja -5,2%) võrreldes kontrollrühmaga (-3,0%) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Metformiin

Tabelis 2 toodud kõrvaltoimed on esitatud sageduse ja organsüsteemi klassi alusel, need esinesid metformiini monoterapiat saavatel patsientidel ja ei täheldatud kanaglifloosiini tarvitavatel patsientidel. Sageduse klassid põhinevad metformiini ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel.

Tabel 2. Metformiini kliinilisest uuringust pärinevate ja turuletulekujärgsete kõrvaltoimete sagedus

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga harv	Laktatsidoos, vitamiin B ₁₂ defitsiit ^a
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	Maitsemeele häired
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	Mao-seedetrakti sümptomid ^b
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Väga harv	Erüteem, sügelus, nõgeslööve
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Väga harv	Ebanormaalsed maksaanalüüsid, hepatiit

^a Pikaajalist ravi metformiiniga seostatakse vitamiin B₁₂ imendumise vähenemisega, mis võib väga harvadel juhtudel põhjustada kliiniliselt olulist vitamiin B₁₂ defitsiiti (nt megaloblastiline aneemia).

^b Mao-seedetrakti sümptomid, nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isukaotus, esinevad enamasti ravi alguses ja mööduvad enamikel juhtudel iseenesest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kanaglifloosiin

Kanaglifloosiini üksikannused kuni 1600 mg tervetel isikutel ja 300 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul olid 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel üldiselt hästi talutavad.

Metformiin

Kuni 85 g metformiinvesinikkloriidi annuste puhul ei ole täheldatud hüpotensiooni; samas on antud olukorras esinenud laktatsidoosi. Metformiini suur üleannustamine või kaasuvad riskid võivad viia laktatsidoosi tekkeni. Laktatsidoos on meditsiiniline hädaolukord ja seda peab ravima haiglas. Hemodialüüs on kõige tõhusam meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks.

Ravi

Vokanameti üleannustamise korral on mõistlik võtta kasutusele tavapärased toetavad meetmed, nt eemaldada imendumata materjal seedetraktist, kasutada kliinilist jälgimist ja alustada patsiendi kliinilise seisundi põhjal kliiniliste meetmete kasutamist. Hemodialüüs on kõige tõhusam meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks. 4-tunnise hemodialüüsi seansiga eemaldatai ebaolulisel määral kanaglifloosiini. Eeldatavalt ei saa kanaglifloosiini dialüüsida peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid. ATC kood: A10BD16.

Toimemehhanism

Vokanametis on ühendatud kaks erineva toimemehhanismiga ja üksteist täiendavat vere glükoosisisaldust vähendavat ravimit, et parandada 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide vere glükoosisisalduse kontrolli: kanaglifloosiin on SGLT2 transporteri inhibiitor ja metformiinvesinikkloriid on biguaaniidide klassi kuuluv ühend.

KANAGLIFLOSIIN

Proksimaalsetes neerutorukestes ekspresseeritud SGLT2 transporter vastutab suurema osa torukese valendikust filtreerunud glükoosi reabsorptsiooni eest. Suhkurtõvega patsientidel on renaalne glükoosi reabsorptsioon suurenenud, mis võib soodustada püsivat suurenenud vere glükoosisisaldust. Suukaudselt manustatav kanaglifloosiin on aktiivne SGLT2 inhibiitor. SGLT2 inhibeerimisel vähendab kanaglifloosiin filtreeritud glükoosi reabsorptsiooni ja langetab renaalset läve glükoosi jaoks (RT_G). Sellega suurendab kanaglifloosiin UGE-d, vähendades selle insuliinist sõltumatu mehhanismiga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel plasma glükoosisisaldust. Glükoosi suurenenud eritumine uriiniga SGLT2 inhibeerimisel põhjustab ka osmootset diureesi ja diureetiline toime viib süstoolse vererõhu languseni; glükoosi suurenenud eritumine uriiniga põhjustab kalorite kaotust ja seetõttu kehakaalu langust, nagu on näidatud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide uuringutes.

Kanaglifloosiini toime suurendada glükoosi eritumist uriiniga, mis otseselt vähendab plasma glükoosisisaldust, ei sõltu insuliinist. Kliinilistes uuringutes kanaglifloosiiniga on täheldatud homöostaasi mudeliga hinnatava beetarakkude talitluse (HOMA beeta-rakud) paranemist ja paranenud beetarakkude insuliini sekretsiooni vastusena toidusegu manustamise testile.

III faasi uuringutes andis 300 mg kanaglifloosiini manustamine üks kord ööpäevas enne sööki suurema postprandiaalse glükoosi vähenemise kui 100 mg annus üks kord ööpäevas. 300 mg kanaglifloosiini toime võib osaliselt olla põhjustatud intestinaalse SGLT1 (oluline intestinaalne glükoosi transporter) lokaalsest inhibeerimisest seoses kanaglifloosiini mööduvate suurte kontsentratsioonidega soolevalendikus enne ravimi imendumist (kanaglifloosiin on SGLT1 transporteri nõrk inhibiitor). Uuringud ei ole näidanud kanaglifloosiini puhul glükoosi malabsorptsiooni.

METFORMIIN

Metformiin on vere glükoosisisaldust vähendava toimega biguaaniid, mis vähendab nii tühja kõhu kui ka söögijärgset plasma glükoosisisaldust. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ega põhjusta seega hüpotglükeemiat.

Metformiinil on kolm erinevat toimemehhanismi:

- maksa glükoositootmise vähendamine glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise kaudu;

- suurendades lihastes insuliinitundlikkuse paraneb perifeerse glükoosi omastamine ja utiliseerimine;
- glükoosi soolest imendumise pikendamine.

Metformiin stimuleerib glükogeeni süntetaasi kaudu rakusisest glükogeeni sünteesi. Metformiin suurendab rakumembraani glükoosi transporterite GLUT-1 ja GLUT-4 transpordivõimet.

Inimese puhul on metformiinil sõltumatult oma antiglükeemilisest toimest soodne mõju lipiidide ainevahetusele. Seda on näidatud terapeutiliste annuste juures kontrollitud keskmise või pika kestusega kliinilistes uuringutes: metformiin vähendas üldkolesterooli, LDL-C ja triglütseriidide sisaldust.

Kanaglifloosiini farmakodünaamilised omadused

Pärast kanaglifloosiini suukaudsete üksik- ja korduvannuste manustamist 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele täheldati annusest sõltuvat RT_G vähenemist ja UGE suurenemist. 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel täheldati I faasi uuringutes 300 mg ööpäevase annusega RT_G algväärtusest 13 mmol/l 24-tunnise keskmise RT_G supressiooni umbes 4...5 mmol/l, mis viitab ravist indutseeritud hüpoglükeemia väiksele riskile. RT_G vähenemine põhjustas 1. faasi uuringutes glükoosi suurenenud eritumist uriiniga vahemikus 77...119 g ööpäevas 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, keda raviti 100 mg või 300 mg (üks kord päevas) kanaglifloosiiniga; täheldatud UGE tähendab 308...476 kcal kaotust ööpäevas. RT_G vähenemine ja UGE suurenemine oli 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel 26-nädalase annustamisperioodi jooksul püsiv. Täheldati mõõdukat ööpäevase uriinikoguse suurenemist (üldiselt < 400...500 ml), mis vähenes mõne annustamispäeva jooksul. Kanaglifloosiin suurendas põgusalt kusihaape eritumist uriiniga (19% suurenemine võrreldes esialgsega 1. päeval, mis seejärel vähenes 6%-ni 2. päeval ja 1%-ni 13. päeval). Sellega kaasnes seerumi kusihaape kontsentratsiooni püsiv vähenemine umbes 20% võrra.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kanaglifloosiini ja metformiini koosmanustamist on uuritud 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle haigus ei ole piisavalt kontrollitud kas ainult metformiini või vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite kombinatsiooni abil.

Vokanametiga ei ole läbi viidud kliinilise tõhususe uuringuid. Siiski on tervetel katseisikutel näidatud Vokanameti ning kanaglifloosiini ja metformiini koosmanustatud üksiktablettide bioekvivalentsust.

KANAGLIFLOSIIN

Kokku osales 10 285 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti üheksas topeltpimedas kontrollitud kliinilises efektiivsuse ja ohutuse uuringus kanaglifloosiini toime hindamiseks glükeemilisele kontrollile, sh 5151 patsienti, kes said kanaglifloosiini ja metformiini kombinatsioonravi. Rassiline jaotus: 72% valgenahalised, 16% Aasia päritolu, 4% mustanahalised ja 8% muud rühmad. 16% patsientidest oli Ladina-Ameerika päritolu. Umbes 58% patsientidest olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 59,6 aastat (vahemik 21...96 aastat), neist 3082 patsienti olid ≥ 65 -aastased ja 510 patsienti ≥ 75 -aastased. 58% patsientidest oli kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m².

Platseebokontrolliga uuringud

Kanaglifloosiini uuriti monoterapiapiana, kaksikravina koos metformiiniga, kaksikravina koos sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja pioglitasoniga ning täiendava ravina insuliinile (tabel 3). Üldiselt põhjustas kanaglifloosiin võrreldes platseeboga kliiniliselt ja statistiliselt olulisi ($p < 0,001$) tulemusi glükeemilises kontrollis, sealhulgas glükosüülitatud hemoglobiini (HbA_{1c}) sisalduses, patsientide protsendis, kes saavutas $HbA_{1c} < 7\%$, tühja kõhu plasma glükoosisisalduses (FPG) muutuse võrreldes esialgsega ja glükoosisisalduses 2 tundi pärast sööki (PPG). Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu langust võrreldes platseeboga.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused platseebokontrollitud kliinilistest uuringutest^a

Kaksikravi koos metformiiniga (26 nädalat)			
	Kanaglifloosiin + metformiin		Platseebo + metformiin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,94	7,95	7,96
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,79	-0,94	-0,17
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	45,5	57,8	29,8
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	88,7	85,4	86,7
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-3,7	-4,2	-1,2
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Kolmikravi koos metformiini ja sulfonüüluureaga (26 nädalat)			
	Kanaglifloosiin + metformiin ja sulfonüüluurea		Platseebo + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,13	8,13	8,12
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,85	-1,06	-0,13
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	93,5	93,5	90,8
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,1	-2,6	-0,7
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Täiendav ravi koos insuliiniga^d (18 nädalat)			
	Kanaglifloosiin + insuliin		Platseebo + insuliin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,33	8,27	8,20
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,63	-0,72	0,01
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	96,9	96,7	97,7
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-1,8	-2,3	0,1

Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c
-----------------------------------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi

^b $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

^c Ei kohaldata.

^d Kanaglifloosin täiendava ravina insuliinile (koos muude vere glükoosisaldust vähendavate ravimitega või ilma nendeta).

Peale ülaltoodud uuringute olid glükeemilise efektiivsuse tulemused, mida täheldati 18-nädalases kaksikravi alluuringus sulfonüüluureaga ning 26-nädalases kolmikravi uuringus metformiini ja pioglitazoniga, üldiselt võrreldavad nendega, mida täheldati teistes uuringutes.

Eriuuringus näidati, et kaks korda ööpäevas koos metformiiniga kaksikravina manustatud 50 mg ja 150 mg kanaglifloosini andis võrreldes platseeboga kliiniliselt ja statistiliselt olulised tulemused glükeemilises kontrollis, mille hulka kuulus ka HbA_{1c} patsientide protsendis, kes saavutas < 7% HbA_{1c}, muutuses algtaseme FPG-st ja kehakaalu languses nagu on näidatud tabelis 4.

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga kaks korda ööpäevas manustatud kanaglifloosini kliinilisest uuringust^a

	Kanaglifloosin		Platsebo (N = 93)
	50 mg kaks korda ööpäevas (N = 93)	150 mg kaks korda ööpäevas (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,63	7,53	7,66
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,45	-0,61	-0,01
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	90,59	90,44	90,37
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,8	-3,2	-0,6
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus.

^b $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

^c Ei kohaldata.

^d $p = 0,013$ võrreldes platseeboga.

Aktiivse kontrolliga uuringud

Kanaglifloosini võrreldi glimepiriidiga kaksikravis koos metformiiniga ning sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (tabel 5). 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) kaksikravina koos metformiiniga põhjustas sarnase HbA_{1c} vähenemise võrreldes algse väärtusega ja 300 mg põhjustas parema ($p < 0,05$) HbA_{1c} vähenemise võrreldes glimepiriidiga, näidates sellega mittehalvemust. Väiksemal hulgal patsientidel, keda raviti 100 mg kanaglifloosini annusega (üks kord ööpäevas; 5,6%) ja 300 mg kanaglifloosini annusega (üks kord ööpäevas; 4,9%), esines vähemalt üks hüpoglükeemia episood/juht 52-nädalase ravi jooksul võrreldes glimepiriidiga ravitud rühmaga (34,2%). Uuringus, mis võrdles 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) 100 mg sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga, näitas kanaglifloosin mittehalvemust ($p < 0,05$) ja paremust ($p < 0,05$) HbA_{1c} vähenemise osas võrreldes sitagliptiiniga. Hüpoglükeemia episoodide/juhte 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) ja 100 mg sitagliptiini annuse korral oli vastavalt 40,7% ja 43,2%. Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu olulist langust võrreldes nii glimepiriidi kui ka sitagliptiiniga.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused aktiivse kontrolliga kliinilistest uuringutest^a

Võrdlus glimepiriidiga kaksikravis koos metformiiniga (52 nädalat)			
	Kanaglifloosin + metformiin		Glimepiriid (tiitritud) + metformiin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,78	7,79	7,83
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,82	-0,93	-0,81
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c < 7%	53,6	60,1	55,8
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	86,8	86,6	86,6
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-4,2	-4,7	1,0
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Võrdlus sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (52 nädalat)			
	Kanaglifloosiini 300 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 377)		Sitagliptiini 100 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 378)
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,12		8,13
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-1,03		-0,66
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c < 7%	47,6		35,3
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	87,6		89,6
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,5		0,3
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi.

^b $p < 0,05$.

^c Ei kohaldata.

^d $p < 0,001$.

Patsientide erirühmad

Kahes uuringus, mis viidi läbi patsientide erirühmades (eakad patsiendid ja suure kardiovaskulaarse riskiga patsiendid), lisati kanaglifloosin patsientide olemasolevale diabeedi püsiravile (dieet, monoterapia või kombinatsioonravi).

Eakad patsiendid

Kokku 714 patsienti vanuses ≥ 55 kuni ≤ 80 aastat (227 patsienti vanuses 65 kuni < 75 ja 46 patsienti vanuses 75 kuni ≤ 80 aastat), kelle vere glükoosisalduse kontroll oli suhkurtõve raviga (veresuhkruisaldust vähendavad ravimid ja/või dieet ja füüsiline koormus) ebaadekvaatne, osales 26 nädala jooksul topeltpeetmedas platseebokontrollitud uuringus. Statistiliselt olulisi ($p < 0,001$)

muutusi võrreldes algse HbA_{1c} väärtusega –0,57% ja –0,70% võrreldes platseboga täheldati vastavalt 100 mg (üks kord ööpäevas) ja 300 mg (üks kord ööpäevas) annuse puhul (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Tühja kõhu plasma glükoosisaldus

Neljas platsebokontrollitud uuringus põhjustas ravi kanaglifloosiiniga monoterapiiana või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga esialgse FPG keskmisi muutusi võrreldes platseboga –1,2 mmol/l kuni –1,9 mmol/l 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja –1,9 mmol/l kuni –2,4 mmol/l 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul. Need vähenemised püsisid raviperioodi jooksul ja peaaegu maksimaalsena pärast esimest ravipäeva.

Postprandiaalne glükoos

Kasutades toidusegu manustamise testi, põhjustas ravi kanaglifloosiiniga monoterapiiana või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga postprandiaalse glükoosisalduse (PPG) vähenemist esialgsest väärtusest võrreldes platseboga –1,5 mmol/l kuni –2,7 mmol/l 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja –2,1 mmol/l kuni –3,5 mmol/l 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul söögieelse glükoosikontsentratsiooni vähenemise ning postprandiaalse glükoosi liikumise vähenemise tõttu.

Kehakaal

Kanaglifloosiini 100 mg ja 300 mg (üks kord ööpäevas) annused monoterapiiana ning kaksik- või kolmikravina põhjustas 26. nädalal võrreldes platseboga statistiliselt olulist protsentuaalset kehakaalu langust. Kahes 52-nädalases aktiivse kontrolliga uuringus, mis võrdlesid kanaglifloosiini glimepiriidi ja sitagliptiiniga, oli püsiv ja statistiliselt oluline keskmine protsentuaalne kehakaalu langus kanaglifloosiiniga täiendava ravina metformiinile –4,2% 100 mg kanaglifloosiini ja –4,7% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes glimepiriidi ja metformiini kombinatsiooniga (1,0%) ning –2,5% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga võrreldes sitagliptiiniga kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga (0,3%).

Aktiivse kontrolliga kaksikravi uuringus metformiiniga patsientide alarühmas (N = 208), kellele tehti kahekordse energiaga densitomeetria (DXA) ja kõhu kompuutertomograafia (KT) uuring keha koostise uurimiseks, näidati, et umbes kaks kolmandikku kehakaalu langusest kanaglifloosiini toimele oli põhjustatud rasvkoe kaotusest, mille korral kaotati samas koguses vistseraalset ja abdominaalset nahaalust rasva. Kakssada üksteist (211) patsienti eakate patsientide kliinilisest uuringust osales keha koostise alluuringus, kus kasutati DXA keha koostise analüüsi. See näitas, et umbes kaks kolmandikku kehakaalu kaotusest kanaglifloosiini tõttu võrreldes platseboga oli põhjustatud rasvkoe kaotusest. Olulisi muutusi luutiheduses trabekulaarses ja kortikaalses piirkonnas ei esinenud.

Kardiovaskulaarne ohutus

II ja III faasi kliinilistes uuringutes, milles osales 9632 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, sealhulgas 4327 (44,9%) kardiovaskulaarse haiguse või kardiovaskulaarse haiguse suure riskiga patsienti, kes osalevad käimasolevas kardiovaskulaarses uuringus, viidi läbi peamiste kardiovaskulaarsete sündmuste varem kindlaksmääratud vahepealne metaanalüüs. Kombineeritud esmase tulemusnäitaja (aeg kardiovaskulaarse surma sündmuseni, mitfefataalse insuldi, mitfefataalse müokardiinfarkti ja hospitaliseerimist nõudva ebastabiilse stenokardiani) riskisuhe kanaglifloosiini jaoks (mõlemad annused ühendatud) võrreldes võrdlusravimite ja platseboga oli 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); seetõttu ei esinenud tõendeid kardiovaskulaarse riski suurenemise kohta kanaglifloosiini manustamisel võrreldes võrdlusravimitega. 100 mg ja 300 mg annuste (üks kord ööpäevas) riskisuhted olid sarnased.

Vererõhk

Neljas 26-nädalases platsebokontrollitud uuringus (N = 2313) põhjustas ravi 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiiniga keskmist süstoolse vererõhu langust vastavalt –3,9 mmHg ja –5,3 mmHg võrreldes platseboga (–0,1 mmHg). Väiksem oli mõju diastoolsele vererõhule, mille osas olid 100 mg (üks kord ööpäevas) ja 300 mg (üks kord ööpäevas) kanaglifloosiini puhul keskmised muutused vastavalt –2,1 mmHg ja –2,5 mmHg võrreldes platseboga (–0,3 mmHg). Südame löögisageduses ei esinenud olulist muutust.

Patsiendid, kelle esialgne HbA_{1c} oli > 10 kuni ≤ 12%

Esialgse HbA_{1c} näitajatega > 10 kuni ≤ 12% patsientide alluuring kanaglifloosiini monoterapiaga andis tulemuseks HbA_{1c} vähenemise (ei ole kohandatud platseebo suhtes) võrreldes esialgse väärtusega -2,13% 100 mg kanaglifloosiini ja -2,56% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul.

METFORMIIN

Prospektiivses randomiseeritud (UKPDS) uuringus on tõestatud selle pikaajaline intensiivne vere glükoosisisaldust kontrolliv mõju 2. tüüpi diabeedi puhul. Pärast dieedi ebaõnnestumist metformiini saanud ülekaaluliste patsientide tulemuste analüüsis näidati:

- kõikide diabeediga seotud tüsistuste absoluutse riski märkimisväärset vähenemist metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,0023$) ning sulfonüüluurea kombinatsiooni ja insuliini monoterapiaga rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0034$;
- kõikide diabeedist tingitud surmajuhtude absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiini rühmas 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,017$;
- üldsuremuse absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiini rühmas 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieediga (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,011$) ning sulfonüüluurea kombinatsiooni ja insuliini monoterapiaga rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,021$).
- müokardiinfarkti absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiini rühmas 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi rühmas 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Vokanametiga läbi viidud uuringute tulemusi laste ühe või mitme alarühma kohta 2. tüüpi suhkurtõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

VOKANAMET

Tervetel katseisikutel läbi viidud bioekvivalentsuse uuringutes näidati, et Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg ja 150 mg/1000 mg kombinatsioonitabeltid on bioekvivalentsed kanaglifloosiini ja metformiini vastavaid annuseid sisaldavate eraldi tablettide samaaegse manustamisega.

Vokanameti 150 mg/1000 mg annuste manustamine koos toiduga ei muutnud kanaglifloosiini üldist ekspositsiooni. Metformiini AUC ei muutunud. Samas vähenes toiduga manustamisel metformiini keskmine plasma tippkontsentratsioon 16% võrra. Söömise korral täheldati mõlema komponendi puhul plasma tippkontsentratsiooni saabumise hilinemist (2 tundi kanaglifloosiini ja 1 tund metformiini puhul). Antud muutused ei ole ilmselt kliiniliselt olulised. Et metformiini soovitatakse manustada koos toiduga, et vähendada seedetraktiga seotud kõrvaltoimete esinemist, soovitatakse Vokanameti võtta koos toiduga, et vähendada metformiiniga seotud seedehäireid.

KANAGLIFLOSIIN

Kanaglifloosiini farmakokineetika on olemuselt samasugune tervetel isikutel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Pärast suukaudsete 100 mg ja 300 mg üksikannuse manustamist tervetele katseisikutele imendus kanaglifloosiin kiiresti maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max} mediaan) saavutamisega 1...2 tundi pärast annustamist. Kanaglifloosiini plasma C_{max} ja AUC suurenesid annusega proportsionaalselt vahemikus 50...300 mg. Näiv terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) (väljendatuna keskmine ± standardhälve) oli $10,6 \pm 2,13$ tundi ja $13,1 \pm 3,28$ tundi vastavalt 100 mg ja 300 mg annuse puhul. Kanaglifloosiini 100...300 mg manustamisel üks kord ööpäevas saavutati tasakaalukontsentratsioon 4...5 päeva jooksul. Kanaglifloosiini farmakokineetika ei sõltu ajast ja see akumuleerus plasmas kuni 36% pärast 100 mg ja 300 mg korduvannuseid.

Imendumine

Kanaglifloosiini keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on umbes 65%. Suure rasvasisaldusega toidu manustamine koos kanaglifloosiiniga ei mõjutanud kanaglifloosiini farmakokineetikat, mistõttu kanaglifloosiini võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Kanaglifloosiini keskmine jaotusruumala tasakaaluseisundis pärast ühekordset intravenooset infusiooni tervetele vabatahtlikele oli 119 liitrit, mis viitab ulatuslikule jaotumisele kudedes. Kanaglifloosiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega (99%), peamiselt albumiiniga. Valkudega seondumine ei sõltu kanaglifloosiini plasmakontsentratsioonist. Valkudega seondumine ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel muutunud.

Biotransformatsioon

O-glükuroonimine on kanaglifloosiini peamine metaboolne eritumistee. Kanaglifloosiin glükuroonitakse UGT1A9 ja UGT2B4 poolt kaheks inaktiivseks *O*-glükuroniidmetaboliidiks. Kanaglifloosiini CYP3A4 poolt vahendatud (oksüdatiivne) metabolism on inimestel minimaalne (umbes 7%).

In vitro uuringutes ei inhibeerinud kanaglifloosiin suuremates annustes kui terapeutilised annused tsütokroom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 või CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 isoensüüme, samuti ei indutseerinud CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 isoensüüme. *In vivo* ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid CYP3A4-le (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast suukaudse [¹⁴C]kanaglifloosiini üksikannuse manustamist tervetele isikutele leiti 41,5%, 7,0% ja 3,2% manustatud radioaktiivsest annusest väljaheitest vastavalt kanaglifloosiini, hüdroksüülmetaboliidi ja *O*-glükuroniidmetaboliidina. Kanaglifloosiini enterohepaatiline ringe oli ebaoluline.

Umbes 33% manustatud radioaktiivsest annusest eritus uriiniga peamiselt *O*-glükuroniidmetaboliitidena (30,5%). Alla 1% annusest eritus muutumatu kanaglifloosiinina uriinis. 100 mg ja 300 mg annuse renaalne kliirens oli vahemikus 1,30...1,55 ml/min.

Kanaglifloosiin on väikese kliirensiga aine, selle keskmine süsteemne kliirens tervetel isikutel pärast intravenooset manustamist on 192 ml/min.

Omadused eripopulatsioonides

Neerukahjustusega patsiendid

Avatud üksikannuse uuringus hinnati kanaglifloosiini 200 mg annuse farmakokineetikat erineva neerukahjustuse astmega osalejatel (klassifitseeritud, kasutades CrCl Cockrofti-Gaulti valemit) võrreldes tervete isikutega. Uuring hõlmas 8 normaalse neerutalitlusega (CrCl \geq 80 ml/min) isikut, 8 kerge neerukahjustusega (CrCl 50 kuni < 80 ml/min) isikut, 8 mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30 kuni < 50 ml/min) isikut, 8 raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) isikut ja 8 ESRD-ga hemolüüsi saavat isikut.

Kanaglifloosiini C_{max} oli mõõdukalt suurenenud 13%, 29% ja 29% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkuse korral, kuid mitte hemodialüüsi saavatel osalejatel. Võrreldes tervete isikutega oli kanaglifloosiini AUC suurenenud umbes 17%, 63% ja 50% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse korral, kuid see oli samasugune ESRD-ga osalejatel ning tervetel isikutel.

Hemodialüüs eemaldas kanaglifloosiini ebaolulisel määral.

Maksakahjustusega patsiendid

Võrreldes normaalse maksatalitlusega patsientidega olid C_{\max} -i ja AUC_{∞} geomeetrised keskmised suhted pärast 300 mg kanaglifloosiini üksikannuse manustamist vastavalt 107% ja 110% Child-Pugh' klassi A (kerge maksakahjustus) kuuluvatel isikutel ning vastavalt 96% ja 111% Child-Pugh' klassi B (mõõdukas maksakahjustus) kuuluvatel isikutel.

Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel puudus vanusel kliiniliselt oluline mõju kanaglifloosiini farmakokineetikale (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Lastel ei ole kanaglifloosiini farmakokineetikat iseloomustavaid uuringuid läbi viidud.

Omadused teistes eripopulatsioonides

Farmakogeneetika

Nii UGT1A9 kui ka UGT2B4 on geneetilise polümorfismi subjektid. Kliiniliste andmete koondanalüüsis täheldati kanaglifloosiini AUC suurenemist (26% ja 18%) isikutel, kellel esines vastavalt UGT1A9*1/*3 alleel ja UGT2B4*2/*2 alleel. Seda kanaglifloosiini ekspositsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Toime homosügootidel (UGT1A9*3/*3, esinemissagedus $< 0,1\%$) on tõenäoliselt tugevam, kuid seda ei ole uuritud.

Soo, rassi/rahvuse või kehamassiindeksi alusel puudus neil omadustel kliiniliselt oluline mõju kanaglifloosiini farmakokineetikale.

METFORMIIN

Imendumine

Pärast metformiinvesinikkloriidi suukaudse tableti võtmist saabus C_{\max} ligikaudu 2,5 tunni jooksul (T_{\max}). 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi tableti absoluutne biosaadavus on tervetel isikutel ligikaudu 50...60%. Suukaudset annusest leiti 20...30% väljaheitest mitteimendunud ravimi fraktsioonina.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne.

Metformiini soovitatavate annuste ja annustamisskeemide puhul saabub plasma tasakaalukontsentratsioon 24...48 tunni jooksul, olles tavaliselt vähem kui 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini C_{\max} isegi maksimaalsete annuste juures 5 $\mu\text{g/ml}$.

Toit vähendab metformiini imendumise ulatust ja lükkab seda natuke edasi. Pärast 850 mg tableti suukaudset manustamist täheldati 40% madalamat plasma tippkontsentratsiooni, AUC vähenemist 25% võrra ja plasma tippkontsentratsiooni saabumise aja pikenemist 35 minuti võrra. Antud leidude kliiniline olulisus ei ole teada.

Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on minimaalne. Metformiin jaotub erütrotsüütidesse.

Tippkontsentratsioon veres on väiksem kui plasmas ja need esinevad ligikaudu samal ajal. Punased vereliblel on ilmselt teiseks jaotumise kohaks. Keskmine V_d jäi vahemikku 63...276 liitrit.

Biotransformatsioon

Metformiin eritatakse muutumatul kujul uriini kaudu. Inimestel ei ole tuvastatud metaboliitide teket.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis viitab sellele, et metformiinvesinikkloriid eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel. Pärast suukaudset manustamist on näiv terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi.

Neerupuudulikkuse korral väheneb renaalne kliirens proportsionaalselt kreatiini kliirensiga. Seetõttu pikeneb eritumise poolväärtusaeg, mis viib metformiini plasmakontsentratsiooni suurenemiseni.

Lapsed

Ühe annusega uuring: pärast metformiinvesinikkloriidi 500 mg ühekordsete annuste manustamist oli laste farmakokineetiline profiil sarnane tervete täiskasvanute omaga.

Mitme annusega uuring: andmed piirduvad ühe uuringuga. Pärast korduvat 500 mg kaks korda ööpäevas manustamist lastele 7 päeva jooksul vähenesid plasma C_{max} ja AUC_{0-t} võrreldes täiskasvanud diabeetikutega, kes said korduvalt 500 mg kaks korda ööpäevas annuseid 14 päeva jooksul), vastavalt ligikaudu 33% ja 40%. Et annus tiitritakse individuaalselt veresuhkru kontrolli põhjal, on selle teabe kliiniline olulisus piiratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kanaglifloosin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kanaglifloosiinil ei olnud toimeid fertiilsusele ja varasele embrüonaalsele arengule rottidel annustes, mis kuni 19 korda ületasid maksimaalse soovitatava annuse inimesele (MRHD).

Loote arengu uuringutes rottidel täheldati metatarsaalsete luude luustumise hilinemist plasmakontsentratsiooni juures, mis oli 73 ja 19 korda suurem kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid. Ei ole teada, kas luustumise hilinemist saab panna kanaglifloosiini toime arvele kaltsiumi homöostaasile, mida on täheldatud täiskasvanud rottidel.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus põhjustas emasloomadele manustatud kanaglifloosin (manustatuna 6. gestatsioonipäevast kuni 20. laktatsioonipäevani) väiksemat kehakaalu isastel ja emastel järglastel emasloomale toksiliste annuste (> 30 mg/kg päevas) juures (plasmakontsentratsioonid ületasid $\geq 5,9$ korda plasmakontsentratsioonid inimestel maksimaalse soovitatava annuse korral). Emaslooma toksilisus piirdus kaalutõusu pidurdumisega.

Noorrottide uuringus, kellele manustati kanaglifloosiini 1. kuni 90. postnataalsel päeval, ei ilmnenu suurenenud tundlikkust võrreldes täiskasvanud rottidel täheldatud toimetega. Kuid neeruvaagna laienemist tuvastati täheldatava toimeteta annuse plasmakontsentratsioonide juures, mis olid 2,4 ja 0,6 korda suuremad kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid. See ei olnud täielikult pöörduv umbes 1-kuulise taastumisperioodi jooksul. Püsivaid leide noorrottide neerudes võib tõenäoliselt seostada roti arenevate neerude vähenenud võimega tulla toime kanaglifloosiinist põhjustatud uriinihulga suurenemisega, sest roti neerude funktsionaalne küpsemine kestab kuni 6. elunädalani.

Kanaglifloosin ei suurendanud isas- ja emashiirtel kasvajate esinemissagedust 2-aastases uuringus annustega 10, 30 ja 100 mg/kg. Suurim annus 100 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel kuni 14 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Kanaglifloosin suurendas testikulaarse Leydigi rakkude kasvaja esinemissagedust isastel rottidel kõikides testitud annustes (10, 30 ja 100 mg/kg); väiksem annus 10 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel umbes 1,5 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Suuremad kanaglifloosiini annused (100 mg/kg) suurendasid isastel ja emastel rottidel feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate esinemissagedust. AUC ekspositsiooni alusel on

30 mg/kg päevas feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate korral umbes 4,5 korda suurem kui ekspositsioon ööpäevase kliinilise annuse 300 mg korral. Prekliiniliste ja kliiniliste mehhanistlike uuringute alusel peetakse Leydigi rakkude kasvajaid, neeru tubulaarseid kasvajaid ja feokromotsütoome rottidele spetsiifiliseks. Kanaglifloosinist indutseeritud neerutorukeste kasvajad ja feokromotsütoomid rottidel näivad olevat põhjustatud süsivesikute malabsorptsioonist kanaglifloosiini intestinaalset SGLT1 inhibeeriva toime tõttu rottide sooles; mehhanistlikud kliinilised uuringud ei ole näidanud süsivesikute malabsorptsiooni inimestel kanaglifloosiini annuste korral, mis kuni 2 korda ületavad inimestele soovitatava kliinilise annuse. Leydigi rakkude kasvajad on seotud luteiniseeriva hormooni (LH) sisalduse suurenemisega, mis on rottidel teadaolev Leydigi rakkude kasvajate tekemehhanism. 12-nädalases kliinilises uuringus ei suurenenud kanaglifloosiniga ravitud meespatsientidel stimuleerimata luteiniseeriva hormooni sisaldus.

Metformiin

Konventsionaalsed ohutuse, farmakoloogia, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja viljakuse prekliiniliste uuringute andmed ei ole näidanud erilist kahjulikku toimet inimesele.

Keskkonnariski hindamine: Vokanameti toimeainete kanaglifloosiini ega metformiini kliinilise kasutamisega ei kaasne mingit mõju keskkonnale.

Kanaglifloosin/metformiin

Roti embrüonaalse ja lootelise arengu uuringus põhjustas ainult metformiin (300 mg/kg ööpäevas) luustumise puudumist/ebatäielikkust, samas kui ainult kanaglifloosinil (60 mg/kg ööpäevas) toimed puudusid. Kui kanaglifloosiini/metformiini manustati annuses 60/300 mg/kg ööpäevas (ekspositsioonitasemed olid vastavalt 11 ja 13 korda suuremad kui 300/2000 mg kanaglifloosiini ja metformiini kliiniline ekspositsioon), olid toimed rohkem väljendunud kui ainult metformiini kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

50 mg/850 mg:
Makrogool (3350)
Polüvinüülalkohol
Talk
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudel lastekindla korgi, isoleeriva katte ja kuivatusainega.
Pudelites on 20 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendi suurused:

1 x 20 õhukese polümeerikattega tabletti.

1 x 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

180 (3 x 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/918/001 (20 tabletti)

EU/1/14/918/002 (60 tabletti)

EU/1/14/918/003 (180 tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23 aprill 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vokanamet 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab kanaglifloosinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanaglifloosiinile ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tablett on toimeainet kiiresti vabastav, õhukese polümeerikattega, beež, kapslikujuline, 21 mm pikk, mille ühel küljel on pimetrükk „CM” ja teisel küljel „551”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vokanamet on näidustatud koos dieedi ja füüsilise koormusega 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud 18-aastastele ja vanematele patsientidele vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks:

- patsientidel, kelle puhul metformiini maksimaalselt talutavad annused ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli;
- patsientidel, kes tarvitavad metformiini maksimaalselt talutavaid annuseid koos teise vere glükoosisisaldust vähendava ravimiga, sh insuliin, ja need ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli (vt lõikudest 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid erinevate täiendavate ravimite kohta).
- patsientidel, kes juba tarvitavad kanaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni eraldi tablettidena.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Vokanameti vere glükoosisisaldust vähendav annus tuleb individualiseerida, põhinedes patsiendi hetkel kasutuseloleval ravil, tõhususel ja talutavusel, kasutades soovitatud ööpäevaseid annuseid 100 mg või 300 mg ja annus ei tohi ületada metformiini suukaudseid maksimaalseid soovitatavaid ööpäevaseid annuseid.

Patsiendid, kellel metformiini maksimaalne talutav annus ei taga piisavat kontrolli

Patsiendid, kellel metformiin ei taga piisavat kontrolli, peaks Vokanameti soovitatav algannus sisaldama 50 mg kanaglifloosiini kaks korda ööpäevas ja lisaks juba tarvitav või lähim terapeutiliselt sobilik metformiini annus. Patsientidel, kes taluvad 50 mg kanaglifloosiini sisaldavat Vokanameti annust ja kes vajavad tõhusamat kontrolli vere glükoosisisalduse üle, võib Vokanameti sisalduva kanaglifloosiini kaks korda ööpäevas võetavat annust suurendada 150 mg-ni (vt allpool ja lõik 4.4).

Patsiendid, kes lähevad üle kanaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettidelt

Patsientidel, kes lähevad üle kanaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettidelt, peaks Vokanametis sisalduv kanaglifloosiini ja metformiini ööpäevane koguanus olema sama suur nagu varem või lähim terapeutiliselt sobilik metformiini annus.

Enne Vokanametile üleminekut tuleb kaaluda kanaglifloosiini annuse tiitrimist (lisatakse metformiini optimaalsele annusele).

Patsientidel, kes taluvad 50 mg kanaglifloosiini sisaldavat Vokanameti annust ja kes vajavad tõhusamat kontrolli vere glükoosisisalduse üle, võib kaaluda Vokanametis oleva kanaglifloosiini annuse suurendamist 150 mg-ni.

Ettevaatlik tuleb olla, kui 50 mg kanaglifloosiini sisaldava Vokanameti annust suurendatakse 150 mg-ni patsientidel vanuses ≥ 75 aasta, teadaolevalt kardiovaskulaarse haigusega patsientidel või patsientidel, kellel kanaglifloosiiniga esile kutsutud diurees tekitab riski (vt lõik 4.4). Vähenenud vedelikumahuga patsientidel soovitatakse see seisund korrigeerida enne ravi alustamist Vokanametiga (vt lõik 4.4).

Kui kanaglifloosiini kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga (nt sulfonüüluurea), võib hüpotlükeemia riski vähendamiseks kaaluda insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksemat annust (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Et metformiin eritub osaliselt neerude kaudu ja eakatel patsientidel on neerutalitlus suure tõenäosusega halvenenud, peab vanuse kasvades olema Vokanameti kasutamisel ettevaatlik. Neerutalitluse regulaarne hindamine on vajalik metformiinist tingitud laktatsidoosi ennetamiseks, eriti eakatel patsientidel. Tuleb arvestada kanaglifloosiinist tingitud vedelikumahu vähenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Patsientidel, kellel glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) on 60 kuni < 90 ml/min/1,73 m² või kreatiiniini kliirens (CrCl) 60 kuni < 90 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Toimeaine metformiini tõttu ei tohi Vokanameti kasutada mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsiendid (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Toimeaine metformiini tõttu ei ole maksapuudulikkusega patsientidel Vokanameti kasutamine soovitatav (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Puuduvad kliinilised kogemused Vokanameti kasutamise kohta maksapuudulikkusega patsientidel.

Lapsed

Vokanameti ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

Vokanameti võetakse suukaudselt kaks korda ööpäevas söögi ajal, et vähendada metformiinist põhjustatud seedetrakti kõrvaltoimeid. Tabletid tuleb alla neelata tervelt.

Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta kohe, kui patsiendile meelde tuleb. Kui järgmise annuse võtmise aeg on lähedal, võib patsient jätta ununenud annuse vahele ja võtta ravimi järgmisel ettenähtud ajal.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes;
- diabeetiline ketoatsidoos, diabeetiline koomaeelne seisund;
- mõõdukas ja raske neerupuudulikkus (patsiendid, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min), (vt lõigud 4.2 ja 4.4);
- ägedad seisundid, mis võivad muuta neerutalitlust, näiteks dehüdratsioon, raske infektsioon, šokk (vt lõik 4.4);
- äge või krooniline koehüpoksiat põhjustav haigus, näiteks südame- või hingamispuudulikkus, hiljutine müokardiinfarkt, šokk;
- maksapuudulikkus, äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Vokanameti ei ole uuritud 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ja selle kasutamine ei ole seetõttu sellistel patsientidel soovitatav.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on harvaesinev, kuid raske (kiire ravi puudumisel suure suremusega) metaboolne tüsistus, mis võib tekkida metformiini kuhjumise tõttu. Metformiini tarvitatavatel patsientidel on teatatud laktatsidoosi esinemisest peamiselt raske neerupuudulikkusega diabeetikutel. Laktatsidoosi esinemist on võimalik vähendada ja seda peaks tegema, hinnates ka muid kaasnevaid riskitegureid, nagu halvasti kontrollitud diabeet, ketoatsidoos, pikem paastumine, alkoholi liigtarvitamine, maksapuudulikkus ja kõik hüpoksiaga seotud seisundid.

Diagnoosimine

Kui esinevad mittespetsiifilised nähud, nagu lihaskrambid koos seedehäiretega, nt kõhuvalu ja tugev asteenia, peab arvestama laktatsidoosi riskiga.

Sellele võib järgneda atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, hüpotermia ja kooma. Diagnostilise väärtusega laboratoorsed leiud on vere pH langus, plasma laktaadisaldus > 5 mmol/l ning suurenenud anioonide vahe ja laktaadi/püruvaadi suhe. Metaboolse atsidoosi kahtluse korral peab kohe katkestama käimasoleva ravi ja patsiendi hospitaliseerima (vt lõik 4.9). Arstid peavad patsiente teavitama laktatsidoosi riskist ja sümptomitest.

Neerutalitlus

Et metformiin eritatakse neerude kaudu ja metformiini kuhjumine võib põhjustada laktatsidoosi, peab enne ravi alustamist ja edasi regulaarselt määrama eGFR-i või kreatiniini kliirensi väärtused:

- normaalse neerutalitlusega patsientidel vähemalt üks kord aastas;
- patsientidel, kelle kreatiniini kliirens (eGFR) on normaalväärtuse alumise piiri lähedal ja eakatel patsientidel vähemalt kaks kuni neli korda aastas.

Eakatel patsientidel on neerutalitluse halvenemine sage ja asümptomaatiline. Olukordades, kus neerutalitlus võib halveneda, peab olema eriti ettevaatlik; näiteks vererõhku alandava või diureetikumravi alustamisel ja kui alustatakse ravi mittesteroidse põletikuvastase ainega (MSPVA).

Joodi sisaldava kontrastaine manustamine

Radioloogilistes uuringutes kasutusel olevate joodi sisaldavate kontrastainete veenisisene manustamine võib viia neerupuudulikkuse tekkeni. See võib põhjustada metformiini kuhjumist, mis võib suurendada laktatsidoosi ohtu. Vokanameti tarvitamise peab katkestama enne uuringut või selle ajal. Ravi tohib uuesti alustada vähemalt 48 tunni möödumisel ja ainult siis, kui neerutalitlus on analüüside põhjal hinnatud normaalseks (vt lõik 4.5).

Operatsioonid

Et Vokanamet sisaldab metformiini, peab selle võtmise katkestama 48 tundi enne plaanilist operatsiooni, kus kasutatakse üld-, spinaal- või periduraalanesteesiat. Ravi tohib uuesti alustada, kui operatsioonist on möödunud vähemalt 48 tundi või kui toitmine toimub uuesti suu kaudu, ja ainult siis, kui normaalne neerutalitluse on kindlaks tehtud.

Kasutamine patsientidel, kellel esineb vedelikumahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete risk

Oma toimemehhanismi tõttu kanaglifloosin suurendades glükoosi eritumist uriiniga (UGE) indutseerib osmootset diureesi, mis võib vähendada intravaskulaarset mahtu ja langetada vererõhku (vt lõik 5.1). Kanaglifloosini kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon või hüpotensioon) sagenemist rohkem kanaglifloosini 300 mg annusega ja need esinesid sagedamini esimese kolme kuu jooksul (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel kanaglifloosinist põhjustatud vererõhu langus võib kujutada riski, näiteks patsiendid, kellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus, antihüpertensiivset ravi saavad patsiendid, kellel on anamneesis hüpotensioon, patsiendid, kes saavad diureetikume, või eakad patsiendid (≥ 65 -aastased) (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Vähenenud vedelikumahu tõttu täheldati tavaliselt väikest keskmist eGFR-i vähenemist esimese 6 nädala jooksul pärast ravi alustamist kanaglifloosiniga Patsientidel, kes on tundlikud ülalkirjeldatust suurema intravaskulaarse mahu vähenemise suhtes, täheldati mõnikord suuremat eGFR-i vähenemist ($> 30\%$), mis seejärel paranes ja nõudis harva ravi katkestamist kanaglifloosiniga (vt lõik 4.8).

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid vedelikumahu vähenemise sümptomitest. Kanaglifloosini ei soovitata lingudiureetikume saavatele patsientidele (vt lõik 4.5) või vähenenud vedelikumahuga, nt ägedast haigusest tingitud (nagu gastrointestinaalne haigus) patsientidele.

Kui Vokanameti saavatel patsientidel esinevad seisundid, mis võivad viia vedelikumahu vähenemisele (nagu mao-seedetrakti haigus), soovitatakse hoolikalt jälgida vedelikumahtu (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmised, laboratoorsed analüüsid, sealhulgas neerutalitluse testid) ja seerumi elektrolüüte. Patsientidel, kellel väheneb ravi ajal Vokanametiga veremaht, võib kaaluda ravi ajutist katkestamist kuni seisundi korrigeerimiseni. Katkestamisel tuleb kaaluda sagedasemat glükoosisisalduse jälgimist.

Diabeetiline ketoatsidoos

Harvadel juhtudel on teatatud diabeetilisest ketoatsidoosist (DKA) (sh eluohtlikud juhud) kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt SGLT2 inhibiitoritega (sh kanaglifloosin) ravitud patsientidel. Mitmetel juhtudel oli seisundi kliiniline pilt ebatüüpiline, veresuhkru väärtused olid tõusnud vaid mõõdukalt, jäädes alla 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei ole teada, kas DKA esinemise tõenäosus on suurem kanaglifloosini suuremate annuste kasutamisel.

Diabeetilise ketoatsidoosi riskiga tuleb arvestada, kui esinevad mittespetsiifilised sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, isutus, kõhuvalu, ülemäärane janu, hingamisraskused, segasus, ebatavaline väsimus või unisus. Patsiente, kellel tekivad sellised sümptomid, tuleb otsekohe ketoatsidoosi suhtes hinnata, vaatamata sellele, milline on veresuhkru tase.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või on diagnoositud DKA, tuleb kanaglifloosiniga ravi otsekohe peatada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes on hospitaliseeritud seoses suuremahulise kirurgilise operatsiooni või akuutse tõsise haigestumisega. Mõlemal juhul võib patsiendi seisundi stabiliseerumisel ravi Vokanametiga taas jätkata.

Enne ravi alustamist Vokanametiga tuleb kaaluda patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mille tõttu patsiendil võib olla eelsoodumus ketoatsidoosi tekkeks.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk DKA tekkeks, sh väikese beetarakkude funktsionaalse reserviga patsiendid (sh II tüüpi diabeediga patsiendid, kellel on madal C-peptiidi tase või latentse autoimmuunse diabeediga täiskasvanud patsiendid (LADA) või pankreatiidi anamneesiga patsiendid), patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toitumist või tugevat dehüdratsiooni, patsiendid, kellel on vähendatud insuliini annuseid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haigestumise, kirurgilise sekkumise või alkoholi kuritarvitamise tõttu. Neil patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitoreid kasutada ettevaatusega.

SGLT2 inhibiitorravi taasalustamine patsientidel, kellel on varem esinenud DKA SGLT2 inhibiitori kasutamise ajal, ei ole soovitatav, välja arvatud juhul kui on selgunud ja kõrvaldatud muu soodustav tegur.

Kanaglifloosiini ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud I tüüpi diabeediga patsientidel ning seda ei tohi kasutada I tüüpi diabeediga patsientide raviks. Vähesed kliinilistest uuringutest saadud andmed on näidanud, et DKA esinemissagedus I tüüpi diabeediga patsientide seas, kes said ravi SGLT2 inhibiitoriga, oli sage.

Tõusnud hematokrit

Kanaglifloosiinraviga täheldati hematokriti tõusu (vt lõik 4.8), seetõttu on vajalik ettevaatus juba tõusnud hematokritiga patsientidel.

Eakad (> 65-aastased)

Eakatel patsientidel võib esineda vedelikumahu vähenemise suurem risk, neid ravitakse suurema tõenäosusega diureetikumidega ja neil võib esineda neerutalitluse kahjustus. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat teatati kanaglifloosiinraviga seoses vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suuremast esinemissagedusest. Veel teatati sellistel patsientidel suuremast eGFR-i vähenemisest (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Suguelundite seeninfektsioonid

Samalaadselt naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibeerimise mehhanismiga, mille puhul esineb suurenenud UGE, teatati kanaglifloosiini kliinilistes uuringutes vulvovaginaalsest kandidiaasist naistel ja balaniidist või balanopostiidist meestel (vt lõik 4.8). Infektsiooni teke oli tõenäolisem neil mees- ja naispatsientidel, kellel oli anamneesis suguelundite seeninfektsioonid. Balaniit või balanopostiit esines peamiselt ümberlõikamata meespatsientidel. Harvadel juhtudel teatati fimosist ja mõnikord tehti ümberlõikamine. Enamikku genitaalide seeninfektsioonidest raviti toopiliste seenevastaste ravimitega, mille oli välja kirjutanud tervishoiutöötaja või oli patsient ise ravinud, jätkates samal ajal ravi Vokanametiga.

Südamepuudulikkus

Kogemused *New York Heart Associationi* (NYHA) III klassi patsientidega on piiratud ja kogemused puuduvad kanaglifloosiini kliinilistest uuringutest NYHA IV klassi patsientidega.

Uriini laboratoorne hindamine

Oma toimemehhanismi tõttu on Vokanameti võtvatel patsientidel uriini glükoositest positiivne.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vokanametiga ei ole farmakokineetilisi ravimite koostoimete uuringuid läbi viidud. Samas on antud uuringuid läbi viidud toimeainetega (kanaglifloosiin ja metformiin) eraldi. Kanaglifloosiini (300 mg üks

kord päevas) ja metformiini (2000 mg üks kord päevas) koosmanustamisel ei olnud kliiniliselt olulist toimet kanaglifloosiini ega metformiini farmakokineetikale.

KANAGLIFLOSIIN

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Kanaglifloosiin võib tugevdada diureetikumide toimet ning suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Kanaglifloosiini ei soovitata kasutada lingudiureetikume tarvitavatel patsientidel.

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid, näiteks sulfonüüluuread, võivad põhjustada hüpotükeemiat. Seetõttu võib hüpotükeemia riski vähendamiseks vajalik olla insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksem annus Vokanametiga kombineerimisel (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

Muude ravimite mõju kanaglifloosiinile

Kanaglifloosiini metabolism toimub peamiselt glükuroniidkonjugatsiooni kaudu, mida vahendavad UDP glükuronosüültransferaas 1A9 (UGT1A9) ja 2B4 (UGT2B4). Kanaglifloosiini transpordib P-glükoproteiin (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP).

Ensüümi indutseerijad (nagu naistepuna ehk *Hypericum perforatum*, rifampitsiin, barbituraadid, fenütoiin, karbamasepiin, ritonaviir, efavirens) võivad suurendada kanaglifloosiini vähenenud plasmakontsentratsiooni. Pärast kanaglifloosiini manustamist koos rifampitsiiniga (erinevate aktiivsete transporterite ja ravimeid metaboliseerivate ensüümide indutseerija) täheldati kanaglifloosiini plasmakontsentratsiooni (kõveraalse pindala, AUC) ja maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) vähenemist vastavalt 51% ja 28% võrra. Kanaglifloosiini ekspositsiooni vähenemine võib vähendada efektiivsust.

Kui UGT-de ja transportvalkude kombineeritud indutseerijat tuleb manustada koos kanaglifloosiiniga, on kanaglifloosiinile tekkiva vastuse hindamiseks asjakohane vere glükoosisalduse kontrolli jälgimine. Kui UGT ensüümide indutseerijat tuleb manustada koos kanaglifloosiiniga, võib 150 mg kanaglifloosiini sisaldava kaks korda ööpäevas tarvitatava Vokanameti annuse suurendamist kaaluda patsientidel, kes juba taluvad annust 50 mg kanaglifloosiini kaks korda ööpäevas ja kes vajavad vere glükoosisalduse lisakontrolli (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kolestüramiin võib vähendada kanaglifloosiini plasmakontsentratsiooni. Kanaglifloosiini tuleb manustada vähemalt 1 tund enne või 4...6 tundi pärast sapphapete sekvestrante, et vähendada võimalikke häireid nende imendumises.

Koostoimete uuringud viitavad, et kanaglifloosiini farmakokineetikat ei mõjuta metformiin, hüdroklorotiasiid, suukaudsed kontratseptiivid (etinüülöstradiol ja levonorgestrool), tsüklosporiin ja/või probenetsiid.

Kanaglifloosiini mõju muudele ravimitele

Digoksiin

Kanaglifloosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul kombinatsioonis digoksiini 0,5 mg üksikannusega, millele järgnes annus 0,25 mg ööpäevas 6 päeva jooksul, põhjustas digoksiini AUC 20% suurenemise ja C_{max} -i 36% suurenemise. Selle põhjuseks oli tõenäoliselt P-gp inhibeerimine. On täheldatud, et kanaglifloosiin inhibeerib P-gp-d *in vitro*. Digoksiini või muid südameglükosiide (nt digitoksiin) võtvaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

Dabigatraan

Kanaglifloosiini (nõrk P-gp inhibiitor) koosmanustamise toimet dabigatraaneteksilaadile (P-gp substraat) ei ole uuritud. Et dabigatraani kontsentratsioonid võivad kanaglifloosiini juuresolekul suureneada, tuleb jälgida veritsuse või aneemia sümptomeid, kui dabigatraani kombineeritakse kanaglifloosiiniga.

Simvastatiin

Kanaglifloosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul kombinatsioonis simvastatiini (CYP3A4 substraat) 40 mg üksikannusega põhjustas simvastatiini AUC 12% suurenemise ja C_{\max} -i 9% suurenemise ning simvastatiinhappe AUC 18% ja C_{\max} -i 26% suurenemise. Simvastatiini ja simvastatiinhappe plasmakontsentratsioonide suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Rinnavähi resistentsusvalgu inhibeerimist kanaglifloosiini poolt ei saa soolestiku tasandil välistada ja seetõttu võib tekkida suurenenud ekspositsioon ravimite korral, mida rinnavähi resistentsusvalk transpordib, näiteks teatud statiinid, nagu rosuvastatiin, ja mõned vähivastased ravimid.

Koostoimete uuringutes ei olnud kanaglifloosiinil püsikontsentratsioonide juures olulist toimet metformiini, suukaudsete kontratseptiivide (etinüülöstradiool ja levonorgestrel), glibenklamiidi, parasetamooli, hüdroklorotiasiidi või varfariini farmakokineetikale.

Toimed ravimi-/laboratoorsetele analüüsidele

1,5-AG analüüs

Kanaglifloosiini kasutamisel võib uriiniga erituva glükoosikoguse suurenemine ekslikult vähendada 1,5-anhüdrolütsitooli (1,5-AG) sisaldust ja muuta 1,5-AG analüüsi glükeemiliseks kontrolliks ebausaldusväärseks. Seetõttu ei peaks Vokanameti kasutataval patsientidel kasutama 1,5-AG analüüsi glükeemiliseks kontrolliks. Rohkema teabe saamiseks on soovitatav pöörduda kasutatava 1,5-AG analüüsi tootja poole.

METFORMIIN

Mittesoovitavad kombinatsioonid

Alkohol

Et Vokanameti toimeaineks on metformiin (vt lõik 4.4), suurendab äge alkoholimürgistus laktatsidoosi tekke ohtu (eriti paastumise, alatoitumise või maksapuudulikkuse korral). Alkoholi ja alkoholi sisaldavate ravimite tarbimist tuleb vältida.

Joodi sisaldavad kontrastained

Radioloogiliste uuringute käigus joodi sisaldavate kontrastainete veenisisene manustamine võib viia neerupuudulikkuseni, mille tagajärjel kuhjub metformiin ja suureneb laktatsidoosi tekke oht. Seetõttu peab Vokanameti tarvitamise katkestama enne uuringut või selle ajal. Ravi tohib uuesti alustada vähemalt 48 tunni möödumisel ja ainult siis, kui neerutalitlus on analüüside põhjal hinnatud normaalseks (vt lõik 4.4).

Katioonsed ravimid

Katioonsed ravimid, mis erituvad neerutorukeste kaudu (nt tsimetidiin), võivad omada koostoimet metformiiniga, konkureerides ühiste neerutorukestes asuvate transpordisüsteemide pärast. Seitsmel tervel vabatahtlikul läbi viidud uuringus näidati, et 400 mg kaks korda ööpäevas manustatud tsimetidiin suurendas metformiini AUC-d 50% ja C_{\max} -i 81% võrra. Seetõttu tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse hoolikat jälgimist, annuse kohandamist soovitude järgi ja diabeediravimite skeemi muutmist, kui samal ajal manustatakse katioonseid ravimeid, mis erituvad neerutorukeste kaudu (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kombinatsioonid, mille korral on vajalik eriline ettevaatus

Glükokortikoididel (süsteemselt ja paikset manustatavad), beeta-2 agonistidel ja diureetikumidel on sisemine hüperglükeemiline toime. Patsienti peab sellest teavitama ja sagedamini mõõtma tema vere glükoosisisaldust, eelkõige antud ravimitega ravi alustamisel. Vajadusel peab vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite annust kohandama, kui samal ajal tarvitatakse muid ravimeid ja kui ravimi tarvitamine katkestatakse.

Neerutalitlust halvendava toime tõttu võivad diureetikumid (eriti lingudiureetikumid) suurendada metformiinist põhjustatud laktatsidoosi tekke riski.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ainult kanaglifloosini või Vokanameti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Kanaglifloosiniga läbi viidud katsed loomadel on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Piiratud andmed metformiini kasutamisest rasedatel ei ole näidanud suurenenud ohtu kaasasündinud väärarendite tekkeks. Metformiiniga läbi viidud loomkatsete põhjal ei esine kahjulikke mõjusid rasedusele, embrüonaalsele või lootelisele arengule, sünnitamisele ega sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3).

Vokanameti ei tohi raseduse ajal kasutada. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi kanaglifloosiniga katkestada.

Imetamine

Vokanameti kombineeritud toimeainete mõju imetavatele loomadele ei ole uuritud. Ei ole teada, kas kanaglifloosin ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Saadaolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomade kohta näitavad, et kanaglifloosin/metaboliidid eritub(vad) rinnapiima, samuti on näidatud farmakoloogiliselt vahendatud toimeid rinnapiimatoidul olevatele järglastele ja noortele rottidele, kes on kanaglifloosiniga kokku puutunud (vt lõik 5.3). Metformiin eritub inimese rinnapiima väikeses koguses. Riski vastasündinutele/imikutele ei saa välistada. Kanaglifloosini ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Vokanameti toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Loomkatsed ei näita kanaglifloosini ega metformiini kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vokanamet ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski tuleb patsiente teavitada hüperglükeemia riskist, kui Vokanameti kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga, ja vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne pearinglus) suurenenud riskist (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

KANAGLIFLOSIIN

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kanaglifloosini ohutust hinnati 10 285-1 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, sealhulgas 5151 patsiendil, kes said kanaglifloosini ja metformiini kombinatsioonravi. Lisaks viidi läbi 18 nädala pikkune topeltpime platseebokontrolliga 2. faasi uuring, kus 279 patsiendist 186 said kaks korda ööpäevas

lisaks metformiinile täiendava ravina kanaglifloosini (50 mg või 150 mg kanaglifloosini täiendavalt 500 mg metformiinile).

Peamine ohutuse ja talutavuse hindamine viidi läbi nelja 26-nädalase platseebokontrolliga kliinilise uuringu (monoteraapia ja täiendav ravi metformiiniga, metformiini ja sulfonüüluureaga ning metformiini ja pioglitasoniga) ühendatud analüüsis (n = 2313). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal olid hüpoglükeemia kombineerimisel insuliini või sulfonüüluureaga, vulvovaginaalne kandidiaas, kuseteede infektsioon ja polüuuria või pollakisuuria (st sage urineerimine). Kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamisele $\geq 0,5\%$ -l kõigist kanaglifloosiniga ravitud patsientidest, olid nendes uuringutes vulvovaginaalne kandidiaas (0,7%-l naispatsientidest) ja balaniti või balanopostiit (0,5%-l meespatsientidest). Ohutuse lisaanalüüsid (sealhulgas pikaajalised andmed) kogu kanaglifloosini programmist (platseebo ja aktiivse kontrolliga uuringud) pärinevate andmetega viidi läbi teatatud kõrvaltoimete hindamiseks, et tuvastada kõrvaltoimed (vt tabel 1) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 toodud kõrvaltoimed põhinevad ülalkirjeldatud nelja 26-nädalase platseebokontrolliga uuringu (n = 2313) ühendatud analüüsil. Tabelis on toodud ka kanaglifloosini kõrvaltoimed, millest on teatatud ülemaailmselt turuletulekujärgsel kasutamisel. Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud sageduse ja organsüsteemi klassi alusel. Kõrvaltoimete sagedus on määratletud järgmiste kategooriate alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed (MedDRA) platseebokontrolliga uuringutest^a ja turuletulekujärgsest kogemusest tabelina

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage	Hüpoglükeemia koos insuliini või sulfonüüluureaga
Aeg-ajalt	Dehüdratsioon*
Harv	Diabeetiline ketoatsidoos**
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	Posturaalne pearinglus*, sünkoop*
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon*
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage	Kõhukinnisus, janu ^b , iiveldus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Lööve ^c , urtikaaria
Teadmata	Angioödeem ^d
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Luumurd ^e
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Sage	Polüuuria või pollakisuuria ^f , kuseteede infektsioon (turuletulekujärgselt on teatatud põelonefriidist ja urosepsisest)
Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus (peamiselt vedelikumahu vähenemise kontekstis)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Väga sage	Vulvovaginaalne kandidoos ^{** g}
Sage	Balaniit või balanopostiit ^{** h}
Uuringud	
Sage	Düslipideemia ^l , hematokriti suurenemine ^{** j}
Aeg-ajalt	Vere kreatiniinisalduse suurenemine ^{** k} , vere ureeasisalduse suurenemine ^{** l} , vere kaaliumisisalduse suurenemine ^{** m} , vere fosfaadisisalduse suurenemine ⁿ

* Seotud vedelikumahu vähenemisega; vt lõik 4.4.

** Vt lõik 4.4.

^a Eraldiolevatest keskestest uuringutest (sh mõõduka neerukahjustusega patsiendid; eakad patsiendid (≥ 55-aastased kuni ≤ 80-aastased); suurenenud kardiovaskulaarse riskiga patsiendid) pärit ohutusprofiile peeti üldiselt vastavaks selles tabelis näidatud kõrvaltoimetele.

^b Janu hõlmab termineid „janu”, „suukuivus” ja „polüdüpsia”.

^c Lööve hõlmab mõisteid „erütematoosne lööve”, „generaliseerunud lööve”, „makulaarne lööve”, „makulopapulaarne lööve”, „papulaarne lööve”, „sügelev lööve”, „pustulaarne lööve” ja „vesikulaarne lööve”.

^d Põhineb kanaglifloosiini turuletulekujärgsel kogemusel.

^e Luumurdudest teatati 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiini korral vastavalt 0,7%-l ja 0,6%-l juhtudest, platseebo korral 0,3%-l juhtudest. Rohkema teabe saamiseks vt luumurru lõiku allpool.

^f Polüuuria või pollakisuuria hõlmab mõisteid „polüuuria”, „pollakisuuria”, „uriinipakitsus”, „noktuuria” ja suurenenud uriinikogus”.

^g Vulvovaginaalne kandidoos hõlmab mõisteid „vulvovaginaalne kandidoos”, „vulvovaginaalne seeninfektsioon”, „vulvovaginiit”, „vaginaalne infektsioon”, „vulviit” ja „genitaalne seeninfektsioon”.

^h Balaniit või balanopostiit hõlmab mõisteid „balaniit”, „balanopostiit”, „Candida balaniit” ja „suguelundite seeninfektsioon”.

ⁱ Keskmise protsendiline suurenemine algtasemest kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg vs. platseebo olid vastavalt üldkolesteroolil 3,4% ja 5,2% vs. 0,9%; HDL-kolesteroolil 9,4% ja 10,3% vs. 4,0%; LDL-kolesteroolil 5,7% ja 9,3% vs. 1,3%; mitte-HDL-kolesteroolil 2,2% ja 4,4% vs. 0,7%; triglütseriididel 2,4% ja 0,0% vs. 7,6%.

^j Keskmise muutus algtasemel hematokritis oli vastavalt 2,4% ja 2,5% 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiinil võrreldes 0,0%-ga platseebol.

^k Keskmise protsendiline muutus algtasemel kreatiniinis oli vastavalt 2,8% ja 4,0% 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiinil võrreldes 1,5%-ga platseebol.

^l Keskmise protsendiline muutus algtasemes vere urealämmastikus oli vastavalt 17,1% ja 18,0% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 2,7% platseebol.

^m Keskmise protsendiline muutus algtasemes vere kaaliumisisalduses oli vastavalt 0,5% ja 1,0% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 0,6% platseebol.

ⁿ Keskmise protsendiline muutus algtasemes seerumi fosfaadisisalduses oli 100 mg kanaglifloosiinil 3,6% ja 300 mg kanaglifloosiinil 5,1% võrreldes 1,5%-ga platseebol.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimed

Nelja 26-nädalase platseeboga kontrollitud uuringu ühendatud analüüsis oli kõigi vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon, dehüdratsioon ja süngoop) esinemissagedus 1,2% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 1,3% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 1,1% platseebo puhul. Kahes aktiivse kontrolliga uuringus oli esinemissagedus kanaglifloosiini rühmas sarnane võrdlusravimite puhul täheldatuga.

Kardiovaskulaarses uuringus, kus patsiendid olid üldiselt vanemad ja diabeetiliste tüsistuste esinemissagedus suurem, oli vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus 2,8% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 4,6% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 1,9% platseebo puhul.

Nende kõrvaltoimete riskitegurite hindamiseks viidi läbi kaheksa kontrollitud III faasi uuringu patsientide suurem ühendatud analüüs (N = 9439), mis hõlmas mõlemat kanaglifloosiini annust. Ühendatud analüüsis esines lingudiureetikume saavatel patsientidel, algse eGFR-iga 30 kuni

< 60 ml/min/1,73 m² patsientidel ja ≥ 75 aasta vanustel patsientidel üldiselt nende kõrvaltoimete suurem esinemissagedus. Lingudiureetikume saavatel patsientidel oli esinemissagedus 3,2% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja 8,8% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes 4,7%-ga kontrollrühmas. Algse eGFR-iga 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl-iga 30 kuni < 60 ml/min patsientidel oli esinemissagedus 4,8% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja 8,1% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes 2,6%-ga kontrollrühmas. ≥ 75 aasta vanustel patsientidel oli esinemissagedus 4,9% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja 8,7% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes 2,6%-ga kontrollrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kardiovaskulaarses uuringus ja suuremas ühendatud analüüsis ei esinenud kanaglifloosiiniga sagedamini ravi katkestamist vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete tõttu ega vähenenud vedelikumahuga seotud raskeid kõrvaltoimeid.

Hüopoglükeemia kasutamisel täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava ravimiga

Ravirühmades, sealhulgas platseeborühmas, oli kasutamisel monoterapiana või täiendava ravina metformiinile hüopoglükeemia esinemissagedus väike (umbes 4%). Kui kanaglifloosiin lisati insuliinravile, täheldati hüopoglükeemiat 49,3%-l, 48,2%-l ja 36,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga, ning raske hüopoglükeemia esines 1,8%-l, 2,7%-l ja 2,5%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga. Kui kanaglifloosiin lisati ravile sulfonüüluureaga, täheldati hüopoglükeemiat 4,1%-l, 12,5%-l ja 5,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Suguelundite seeninfektsioonid

Vulvovaginaalsest kandidiaasist (sealhulgas vulvovaginiidist ja vulvovaginaalsest seeninfektsioonist) teatati 3,2%-l platseeboga ravitud naispatsiendil võrreldes 10,4% ja 11,4% vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 300 mg kanaglifloosiiniga (üks kord ööpäevas) ravitud naispatsiendiga. Enamik teateid vulvovaginaalse kandidiaasi kohta pärines esimesest neljast ravikuust. Kanaglifloosiini võtvate naispatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 2,3%-l. Kokku katkestas ravi kanaglifloosiiniga 0,7% naispatsientidest vulvovaginaalse kandidiaasi tõttu (vt lõik 4.4).

Candida põhjustatud balaniidist või balanopostiidist teatati 0,6%-l platseeboga ravitud meespatsiendil võrreldes 4,2% ja 3,7% vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 300 mg kanaglifloosiiniga (üks kord ööpäevas) ravitud meespatsiendiga. Kanaglifloosiini võtvate meespatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 0,9%-l. Kokku katkestas ravi kanaglifloosiiniga 0,5% meespatsientidest *Candida* põhjustatud balaniidi või balanopostiidi tõttu. Harvadel juhtudel teatati fimosist ja mõnikord tehti ümberlõikamine (vt lõik 4.4).

Kuseteede infektsioonid

Kuseteede infektsioonidest teatati sagedamini 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas manustamine; vastavalt 5,9% ja 4,3%) kui platseebo puhul (4,0%). Enamik infektsioone olid kerged kuni mõõdukad ja raskete kõrvaltoimete esinemissagedus ei suurenenud. Uuringus osalejad allusid standardsetele ravimeetoditele, jätkates ravi kanaglifloosiiniga.

Luumurd

4327-l kardiovaskulaarse haiguse suure riskiga patsiendil oli kardiovaskulaarses uuringus luumurdude esinemine kanaglifloosiini 100 mg ja 300 mg eksoptsiooni korral vastavalt 1,6 ja 1,6 100 patsiendiaasta kohta ning platseebo korral 1,1 100 patsiendiaasta kohta, kusjuures murrud esinesid esimese 26 ravinädala jooksul esialgu ebaproportsionaalselt. Teises 2. tüüpi diabeedi uuringus kanaglifloosiiniga, kuhu kaasati umbes 5800 patsiendist koosnev diabeedi üldpopulatsioon, ei esinenud murdude riski esinemises erinevusi võrreldes kontrollirühmaga. 104 ravinädala järel ei mõjutanud kanaglifloosiin negatiivselt luu mineraalset tihedust.

Eripopulatsioonid

Eakad (≥ 65-aastased)

Kaheksas platseebokontrolli ja aktiivse kontrolliga uuringute ühendatud analüüsis peeti eakate patsientide kanaglifloosiini ohutusprofiili üldiselt vastavaks nooremate patsientide omale. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat esines vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suurem esinemissagedus: 4,9%, 8,7% ja 2,6% vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ning kontrollrühmas. eGFR-i vähenemisest teatati 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiini rühmas (vastavalt -3,6% ja -5,2%) võrreldes kontrollrühmaga (-3,0%) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Metformiin

Tabelis 2 toodud kõrvaltoimed on esitatud sageduse ja organsüsteemi klassi alusel, need esinesid metformiini monoterapiat saavatel patsientidel ja ei täheldatud kanaglifloosiini tarvitavatel patsientidel. Sageduse klassid põhinevad metformiini ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel.

Tabel 2. Metformiini kliinilisest uuringust pärinevate ja turuletulekujärgsete kõrvaltoimete sagedus

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga harv	Laktatsidoos, vitamiin B ₁₂ defitsiit ^a
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	Maitsemeele häired
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	Mao-seedetrakti sümptomid ^b
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Väga harv	Erüteem, sügelus, nõgeslööve
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Väga harv	Ebanormaalsed maksaanalüüsid, hepatiit

^a Pikaajalist ravi metformiiniga seostatakse vitamiin B₁₂ imendumise vähenemisega, mis võib väga harvadel juhtudel põhjustada kliiniliselt olulist vitamiin B₁₂ defitsiiti (nt megaloblastiline aneemia).

^b Mao-seedetrakti sümptomid, nt iiveldus, oksendamise, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isukaotus, esinevad enamasti ravi alguses ja mööduvad enamikel juhtudel iseenesest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kanaglifloosiin

Kanaglifloosiini üksikannused kuni 1600 mg tervetel isikutel ja 300 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul olid 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel üldiselt hästi talutavad.

Metformiin

Kuni 85 g metformiinvesinikkloriidi annuste puhul ei ole täheldatud hüpotensiooni; samas on antud olukorras esinenud laktatsidoosi. Metformiini suur üleannustamine või kaasuvad riskid võivad viia laktatsidoosi tekkeni. Laktatsidoos on meditsiiniline hädaolukord ja seda peab ravima haiglas. Hemodialüüs on kõige tõhusam meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks.

Ravi

Vokanameti üleannustamise korral on mõistlik võtta kasutusele tavapärased toetavad meetmed, nt eemaldada imendumata materjal seedetraktist, kasutada kliinilist jälgimist ja alustada patsiendi kliinilise seisundi põhjal kliiniliste meetmete kasutamist. Hemodialüüs on kõige tõhusam meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks. 4-tunnise hemodialüüsi seansiga eemaldatai ebaolulisel määral kanagliflosiini. Eeldatavalt ei saa kanagliflosiini dialüüsida peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid. ATC kood: A10BD16.

Toimemehhanism

Vokanametis on ühendatud kaks erineva toimemehhanismiga ja üksteist täiendavat vere glükoosisaldust vähendavat ravimit, et parandada 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide vere glükoosisalduse kontrolli: kanagliflosiin on SGLT2 transporteri inhibiitor ja metformiinvesinikkloriid on biguaaniidide klassi kuuluv ühend.

KANAGLIFLOSIIN

Proksimaalsetes neerutorukestes ekspresseeritud SGLT2 transporter vastutab suurema osa torukese valendikust filtreerunud glükoosi reabsorptsiooni eest. Suhkurtõvega patsientidel on renaalne glükoosi reabsorptsioon suurenenud, mis võib soodustada püsivat suurenenud vere glükoosisaldust. Suukaudselt manustatav kanagliflosiin on aktiivne SGLT2 inhibiitor. SGLT2 inhibeerimisel vähendab kanagliflosiin filtreeritud glükoosi reabsorptsiooni ja langetab renaalset läve glükoosi jaoks (RT_G). Sellega suurendab kanagliflosiin UGE-d, vähendades selle insuliinist sõltumatu mehhanismiga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel plasma glükoosisaldust. Glükoosi suurenenud eritumine uriiniga SGLT2 inhibeerimisel põhjustab ka osmootset diureesi ja diureetiline toime viib süstoolse vererõhu languseni; glükoosi suurenenud eritumine uriiniga põhjustab kalorite kaotust ja seetõttu kehakaalu langust, nagu on näidatud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide uuringutes.

Kanagliflosiini toime suurendada glükoosi eritumist uriiniga, mis otseselt vähendab plasma glükoosisaldust, ei sõltu insuliinist. Kliinilistes uuringutes kanagliflosiiniga on täheldatud homöostaasi mudeliga hinnatava beetarakkude talitluse (HOMA beeta-rakud) paranemist ja paranenud beetarakkude insuliini sekretsiooni vastusena toidusegu manustamise testile.

III faasi uuringutes andis 300 mg kanagliflosiini manustamine üks kord ööpäevas enne sööki suurema postprandiaalse glükoosi vähenemise kui 100 mg annus üks kord ööpäevas. 300 mg kanagliflosiini toime võib osaliselt olla põhjustatud intestinaalse SGLT1 (oluline intestinaalne glükoosi transporter) lokaalsest inhibeerimisest seoses kanagliflosiini mööduvate suurte kontsentratsioonidega soolevalendikus enne ravimi imendumist (kanagliflosiin on SGLT1 transporteri nõrk inhibiitor). Uuringud ei ole näidanud kanagliflosiini puhul glükoosi malabsorptsiooni.

METFORMIIN

Metformiin on vere glükoosisaldust vähendava toimega biguaaniid, mis vähendab nii tühja kõhu kui ka söögijärgset plasma glükoosisaldust. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ega põhjusta seega hüpotglükeemiat.

Metformiinil on kolm erinevat toimemehhanismi:

- maksa glükoositootmise vähendamine glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise kaudu;

- suurendades lihastes insuliinitundlikkuse paraneb perifeerse glükoosi omastamine ja utiliseerimine;
- glükoosi soolest imendumise pikendamine.

Metformiin stimuleerib glükogeeni süntetaasi kaudu rakusisest glükogeeni sünteesi. Metformiin suurendab rakumembraani glükoosi transporterite GLUT-1 ja GLUT-4 transpordivõimet.

Inimese puhul on metformiinil sõltumatult oma antiglükeemilisest toimest soodne mõju lipiidide ainevahetusele. Seda on näidatud terapeutiliste annuste juures kontrollitud keskmise või pika kestusega kliinilistes uuringutes: metformiin vähendas üldkolesterooli, LDL-C ja triglütseriidide sisaldust.

Kanaglifloosiini farmakodünaamilised omadused

Pärast kanaglifloosiini suukaudsete üksik- ja korduvannuste manustamist 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele täheldati annusest sõltuvat RT_G vähenemist ja UGE suurenemist. 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel täheldati I faasi uuringutes 300 mg ööpäevase annusega RT_G algväärtusest 13 mmol/l 24-tunnise keskmise RT_G supressiooni umbes 4...5 mmol/l, mis viitab ravist indutseeritud hüpoglükeemia väiksele riskile. RT_G vähenemine põhjustas 1. faasi uuringutes glükoosi suurenenud eritumist uriiniga vahemikus 77...119 g ööpäevas 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, keda raviti 100 mg või 300 mg (üks kord päevas) kanaglifloosiiniga; täheldatud UGE tähendab 308...476 kcal kaotust ööpäevas. RT_G vähenemine ja UGE suurenemine oli 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel 26-nädalase annustamisperioodi jooksul püsiv. Täheldati mõõdukat ööpäevase uriinikoguse suurenemist (üldiselt < 400...500 ml), mis vähenes mõne annustamispäeva jooksul. Kanaglifloosiin suurendas põgusalt kusihaape eritumist uriiniga (19% suurenemine võrreldes esialgsega 1. päeval, mis seejärel vähenes 6%-ni 2. päeval ja 1%-ni 13. päeval). Sellega kaasnes seerumi kusihaape kontsentratsiooni püsiv vähenemine umbes 20% võrra.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kanaglifloosiini ja metformiini koosmanustamist on uuritud 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle haigus ei ole piisavalt kontrollitud kas ainult metformiini või vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite kombinatsiooni abil.

Vokanametiga ei ole läbi viidud kliinilise tõhususe uuringuid. Siiski on tervetel katseisikutel näidatud Vokanameti ning kanaglifloosiini ja metformiini koosmanustatud üksiktablettide bioekvivalentsust.

KANAGLIFLOSIIN

Kokku osales 10 285 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti üheksas topeltpimedas kontrollitud kliinilises efektiivsuse ja ohutuse uuringus kanaglifloosiini toime hindamiseks glükeemilisele kontrollile, sh 5151 patsienti, kes said kanaglifloosiini ja metformiini kombinatsioonravi. Rassiline jaotus: 72% valgenahalised, 16% Aasia päritolu, 4% mustanahalised ja 8% muud rühmad. 16% patsientidest oli Ladina-Ameerika päritolu. Umbes 58% patsientidest olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 59,6 aastat (vahemik 21...96 aastat), neist 3082 patsienti olid ≥ 65 -aastased ja 510 patsienti ≥ 75 -aastased. 58% patsientidest oli kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m².

Platseebokontrolliga uuringud

Kanaglifloosiini uuriti monoterapiaplane, kaksikravina koos metformiiniga, kaksikravina koos sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja pioglitazoniga ning täiendava ravina insuliinile (tabel 3). Üldiselt põhjustas kanaglifloosiin võrreldes platseeboga kliiniliselt ja statistiliselt olulisi ($p < 0,001$) tulemusi glükeemilises kontrollis, sealhulgas glükosüülitatud hemoglobiini (HbA_{1c}) sisalduses, patsientide protsendis, kes saavutas $HbA_{1c} < 7\%$, tühja kõhu plasma glükoosisisalduses (FPG) muutuse võrreldes esialgsega ja glükoosisisalduses 2 tundi pärast sööki (PPG). Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu langust võrreldes platseeboga.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused platseebokontrollitud kliinilistest uuringutest^a

Kaksikravi koos metformiiniga (26 nädalat)			
	Kanaglifloosin + metformiin		Platseebo + metformiin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,94	7,95	7,96
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,79	-0,94	-0,17
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	45,5	57,8	29,8
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	88,7	85,4	86,7
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-3,7	-4,2	-1,2
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/Ac
Kolmikravi koos metformiini ja sulfonüüluureaga (26 nädalat)			
	Kanaglifloosin + metformiin ja sulfonüüluurea		Platseebo + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,13	8,13	8,12
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,85	-1,06	-0,13
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	93,5	93,5	90,8
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,1	-2,6	-0,7
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Täiendav ravi koos insuliiniga^d (18 nädalat)			
	Kanaglifloosin + insuliin		Platseebo + insuliin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,33	8,27	8,20
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,63	-0,72	0,01
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	96,9	96,7	97,7
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-1,8	-2,3	0,1

Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c
-----------------------------------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi

^b $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

^c Ei kohaldata.

^d Kanaglifloosin täiendava ravina insuliinile (koos muude vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega või ilma nendeta).

Peale ülaltoodud uuringute olid glükeemilise efektiivsuse tulemused, mida täheldati 18-nädalases kaksikravi alluuringus sulfonüüluureaga ning 26-nädalases kolmikravi uuringus metformiini ja pioglitazoniga, üldiselt võrreldavad nendega, mida täheldati teistes uuringutes.

Eriuuringus näidati, et kaks korda ööpäevas koos metformiiniga kaksikravina manustatud 50 mg ja 150 mg kanaglifloosini andis võrreldes platseeboga kliiniliselt ja statistiliselt olulised tulemused glükeemilises kontrollis, mille hulka kuulus ka HbA_{1c} patsientide protsendis, kes saavutas < 7% HbA_{1c}, muutuses algtaseme FPG-st ja kehakaalu languses nagu on näidatud tabelis 4.

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga kaks korda ööpäevas manustatud kanaglifloosini kliinilisest uuringust^a

	Kanaglifloosin		Platseebo (N = 93)
	50 mg kaks korda ööpäevas (N = 93)	150 mg kaks korda ööpäevas (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,63	7,53	7,66
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,45	-0,61	-0,01
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	90,59	90,44	90,37
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,8	-3,2	-0,6
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus.

^b $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

^c Ei kohaldata.

^d $p = 0,013$ võrreldes platseeboga.

Aktiivse kontrolliga uuringud

Kanaglifloosini võrreldi glimepiriidiga kaksikravivis koos metformiiniga ning sitagliptiiniga kolmikravivis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (tabel 5). 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) kaksikravina koos metformiiniga põhjustas sarnase HbA_{1c} vähenemise võrreldes algse väärtusega ja 300 mg põhjustas parema ($p < 0,05$) HbA_{1c} vähenemise võrreldes glimepiriidiga, näidates sellega mittehalvemust. Väiksemal hulgal patsientidel, keda raviti 100 mg kanaglifloosini annusega (üks kord ööpäevas; 5,6%) ja 300 mg kanaglifloosini annusega (üks kord ööpäevas; 4,9%), esines vähemalt üks hüpoglükeemia episood/juht 52-nädalase ravi jooksul võrreldes glimepiriidiga ravitud rühmaga (34,2%). Uuringus, mis võrdles 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) 100 mg sitagliptiiniga kolmikravivis koos metformiini ja sulfonüüluureaga, näitas kanaglifloosin mittehalvemust ($p < 0,05$) ja paremust ($p < 0,05$) HbA_{1c} vähenemise osas võrreldes sitagliptiiniga. Hüpoglükeemia episoodide/juhte 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) ja 100 mg sitagliptiini annuse korral oli vastavalt 40,7% ja 43,2%. Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu olulist langust võrreldes nii glimepiriidi kui ka sitagliptiiniga.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused aktiivse kontrolliga kliinilistest uuringutest^a

Võrdlus glimepiriidiga kaksikravis koos metformiiniga (52 nädalat)			
	Kanaglifloosin + metformiin		Glimepiriid (tiitritud) + metformiin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,78	7,79	7,83
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,82	-0,93	-0,81
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c < 7%	53,6	60,1	55,8
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	86,8	86,6	86,6
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-4,2	-4,7	1,0
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Võrdlus sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (52 nädalat)			
	Kanaglifloosiini 300 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 377)		Sitagliptiini 100 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 378)
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,12		8,13
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-1,03		-0,66
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c < 7%	47,6		35,3
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	87,6		89,6
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,5		0,3
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi.

^b $p < 0,05$.

^c Ei kohaldata.

^d $p < 0,001$.

Patsientide erirühmad

Kahes uuringus, mis viidi läbi patsientide erirühmades (eakad patsiendid ja suure kardiovaskulaarse riskiga patsiendid), lisati kanaglifloosin patsientide olemasolevale diabeedi püsiravile (dieet, monoterapia või kombinatsioonravi).

Eakad patsiendid

Kokku 714 patsienti vanuses ≥ 55 kuni ≤ 80 aastat (227 patsienti vanuses 65 kuni < 75 ja 46 patsienti vanuses 75 kuni ≤ 80 aastat), kelle vere glükoosisisalduse kontroll oli suhkurtõve raviga (veresuhkrusisaldust vähendavad ravimid ja/või dieet ja füüsiline koormus) ebaadekvaatne, osales 26 nädala jooksul topeltpeetud platseebokontrollitud uuringus. Statistiliselt olulisi ($p < 0,001$) muutusi võrreldes algse HbA_{1c} väärtusega $-0,57\%$ ja $-0,70\%$ võrreldes platseeboga täheldati vastavalt 100 mg (üks kord ööpäevas) ja 300 mg (üks kord ööpäevas) annuse puhul (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Tühja kõhu plasma glükoosisaldus

Neljas platseebokontrollitud uuringus põhjustas ravi kanaglifloosiniga monoterapiiana või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga esialgse FPG keskmisi muutusi võrreldes platseeboga $-1,2$ mmol/l kuni $-1,9$ mmol/l 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul ja $-1,9$ mmol/l kuni $-2,4$ mmol/l 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul. Need vähenemised püsisid raviperioodi jooksul ja peaaegu maksimaalsena pärast esimest ravipäeva.

Postprandiaalne glükoos

Kasutades toidusegu manustamise testi, põhjustas ravi kanaglifloosiniga monoterapiiana või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga postprandiaalse glükoosisalduse (PPG) vähenemist esialgsest väärtusest võrreldes platseeboga $-1,5$ mmol/l kuni $-2,7$ mmol/l 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul ja $-2,1$ mmol/l kuni $-3,5$ mmol/l 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul söögieelse glükoosikontsentratsiooni vähenemise ning postprandiaalse glükoosi liikumise vähenemise tõttu.

Kehakaal

Kanaglifloosini 100 mg ja 300 mg (üks kord ööpäevas) annused monoterapiiana ning kaksik- või kolmikravina põhjustas 26. nädalal võrreldes platseeboga statistiliselt olulist protsentuaalset kehakaalu langust. Kahes 52-nädalases aktiivse kontrolliga uuringus, mis võrdlesid kanaglifloosini glimepiriidi ja sitagliptiiniga, oli püsiv ja statistiliselt oluline keskmine protsentuaalne kehakaalu langus kanaglifloosiniga täiendava ravina metformiinile $-4,2\%$ 100 mg kanaglifloosini ja $-4,7\%$ 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes glimepiriidi ja metformiini kombinatsiooniga (1,0%) ning $-2,5\%$ 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga võrreldes sitagliptiiniga kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga (0,3%).

Aktiivse kontrolliga kaksikravi uuringus metformiiniga patsientide alarühmas (N = 208), kellele tehti kahekordse energiaga densitomeetria (DXA) ja kõhu kompuutertomograafia (KT) uuring keha koostise uurimiseks, näidati, et umbes kaks kolmandikku kehakaalu langusest kanaglifloosini toimel oli põhjustatud rasvkoe kaotusest, mille korral kaotati samas koguses vistseraalset ja abdominaalset nahaalust rasva. Kakssada üksteist (211) patsienti eakate patsientide kliinilisest uuringust osales keha koostise alluuringus, kus kasutati DXA keha koostise analüüsi. See näitas, et umbes kaks kolmandikku kehakaalu kaotusest kanaglifloosini tõttu võrreldes platseeboga oli põhjustatud rasvkoe kaotusest. Olulisi muutusi luutiheduses trabekulaarses ja kortikaalses piirkonnas ei esinenud.

Kardiovaskulaarne ohutus

II ja III faasi kliinilistes uuringutes, milles osales 9632 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, sealhulgas 4327 (44,9%) kardiovaskulaarse haiguse või kardiovaskulaarse haiguse suure riskiga patsienti, kes osalevad käimasolevas kardiovaskulaarses uuringus, viidi läbi peamiste kardiovaskulaarsete sündmuste varem kindlaksmääratud vahepealne metaanalüüs. Kombineeritud esmase tulemusnäitaja (aeg kardiovaskulaarse surma sündmuseni, mittefataalse insuldi, mittefataalse müokardiinfarkti ja hospitaliseerimist nõudva ebastabiilse stenokardiani) riskisuhe kanaglifloosini jaoks (mõlemad annused ühendatud) võrreldes võrdlusravimite ja platseeboga oli 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); seetõttu ei esinenud tõendeid kardiovaskulaarse riski suurenemise kohta kanaglifloosini manustamisel võrreldes võrdlusravimitega. 100 mg ja 300 mg annuste (üks kord ööpäevas) riskisuhted olid sarnased.

Vererõhk

Neljas 26-nädalases platseebokontrollitud uuringus (N = 2313) põhjustas ravi 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiniga keskmist süstoolse vererõhu langust vastavalt $-3,9$ mmHg ja $-5,3$ mmHg võrreldes platseeboga ($-0,1$ mmHg). Väiksem oli mõju diastoolsele vererõhule, mille osas olid 100 mg (üks kord ööpäevas) ja 300 mg (üks kord ööpäevas) kanaglifloosini puhul keskmised muutused vastavalt $-2,1$ mmHg ja $-2,5$ mmHg võrreldes platseeboga ($-0,3$ mmHg). Südame löögisageduses ei esinenud olulist muutust.

Patsiendid, kelle esialgne HbA_{1c} oli > 10 kuni ≤ 12%

Esialgse HbA_{1c} näitajatega > 10 kuni ≤ 12% patsientide alluuring kanaglifloosiini monoterapiaga andis tulemuseks HbA_{1c} vähenemise (ei ole kohandatud platseebo suhtes) võrreldes esialgse väärtusega -2,13% 100 mg kanaglifloosiini ja -2,56% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul.

METFORMIIN

Prospektiivses randomiseeritud (UKPDS) uuringus on tõestatud selle pikaajaline intensiivne vere glükoosisisaldust kontrolliv mõju 2. tüüpi diabeedi puhul. Pärast dieedi ebaõnnestumist metformiini saanud ülekaaluliste patsientide tulemuste analüüsis näidati:

- kõikide diabeediga seotud tüsistuste absoluutse riski märkimisväärset vähenemist metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,0023$) ning sulfonüüluurea kombinatsiooni ja insuliini monoterapiaga rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0034$;
- kõikide diabeedist tingitud surmajuhtude absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiini rühmas 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,017$;
- üldsuremuse absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiini rühmas 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieediga (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,011$) ning sulfonüüluurea kombinatsiooni ja insuliini monoterapiaga rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,021$).
- müokardiinfarkti absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiini rühmas 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi rühmas 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Vokanametiga läbi viidud uuringute tulemusi laste ühe või mitme alarühma kohta 2. tüüpi suhkurtõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

VOKANAMET

Tervetel katseisikutel läbi viidud bioekvivalentsuse uuringutes näidati, et Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg ja 150 mg/1000 mg kombinatsioonitabeltid on bioekvivalentsed kanaglifloosiini ja metformiini vastavaid annuseid sisaldavate eraldi tablettide samaaegse manustamisega.

Vokanameti 150 mg/1000 mg annuste manustamine koos toiduga ei muutnud kanaglifloosiini üldist ekspositsiooni. Metformiini AUC ei muutunud. Samas vähenes toiduga manustamisel metformiini keskmine plasma tippkontsentratsioon 16% võrra. Söömise korral täheldati mõlema komponendi puhul plasma tippkontsentratsiooni saabumise hilinemist (2 tundi kanaglifloosiini ja 1 tund metformiini puhul). Antud muutused ei ole ilmselt kliiniliselt olulised. Et metformiini soovitatakse manustada koos toiduga, et vähendada seedetraktiga seotud kõrvaltoimete esinemist, soovitatakse Vokanameti võtta koos toiduga, et vähendada metformiiniga seotud seedehäireid.

KANAGLIFLOSIIN

Kanaglifloosiini farmakokineetika on olemuselt samasugune tervetel isikutel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Pärast suukaudsete 100 mg ja 300 mg üksikannuse manustamist tervetele katseisikutele imendus kanaglifloosiin kiiresti maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max} mediaan) saavutamiseks 1...2 tundi pärast annustamist. Kanaglifloosiini plasma C_{max} ja AUC suurenesid annusega proportsionaalselt vahemikus 50...300 mg. Näiv terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) (väljendatuna keskmine ± standardhälve) oli $10,6 \pm 2,13$ tundi ja $13,1 \pm 3,28$ tundi vastavalt 100 mg ja 300 mg annuse puhul. Kanaglifloosiini 100...300 mg manustamisel üks kord ööpäevas saavutati tasakaalukontsentratsioon 4...5 päeva jooksul. Kanaglifloosiini farmakokineetika ei sõltu ajast ja see akumuleerus plasmas kuni 36% pärast 100 mg ja 300 mg korduvannuseid.

Imendumine

Kanaglifloosiini keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on umbes 65%. Suure rasvasisaldusega toidu manustamine koos kanaglifloosiiniga ei mõjutanud kanaglifloosiini farmakokineetikat, mistõttu kanaglifloosiini võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Kanaglifloosiini keskmine jaotusruumala tasakaaluseisundis pärast ühekordset intravenooset infusiooni tervetele vabatahtlikele oli 119 liitrit, mis viitab ulatuslikule jaotumisele kudedes. Kanaglifloosiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega (99%), peamiselt albumiiniga. Valkudega seondumine ei sõltu kanaglifloosiini plasmakontsentratsioonist. Valkudega seondumine ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel muutunud.

Biotransformatsioon

O-glükuroonimine on kanaglifloosiini peamine metaboolne eritumistee. Kanaglifloosiin glükuroonitakse UGT1A9 ja UGT2B4 poolt kaheks inaktiivseks *O*-glükuroniidmetaboliidiks. Kanaglifloosiini CYP3A4 poolt vahendatud (oksüdatiivne) metabolism on inimestel minimaalne (umbes 7%).

In vitro uuringutes ei inhibeerinud kanaglifloosiin suuremates annustes kui terapeutilised annused tsütokroom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 või CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 isoensüüme, samuti ei indutseerinud CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 isoensüüme. *In vivo* ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid CYP3A4-le (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast suukaudse [¹⁴C]kanaglifloosiini üksikannuse manustamist tervetele isikutele leiti 41,5%, 7,0% ja 3,2% manustatud radioaktiivsest annusest väljaheitest vastavalt kanaglifloosiini, hüdroksüülmetaboliidi ja *O*-glükuroniidmetaboliidina. Kanaglifloosiini enterohepaatiline ringe oli ebaoluline.

Umbes 33% manustatud radioaktiivsest annusest eritus uriiniga peamiselt *O*-glükuroniidmetaboliitidena (30,5%). Alla 1% annusest eritus muutumatu kanaglifloosiinina uriinis. 100 mg ja 300 mg annuse renaalne kliirens oli vahemikus 1,30...1,55 ml/min.

Kanaglifloosiin on väikese kliirensiga aine, selle keskmine süsteemne kliirens tervetel isikutel pärast intravenooset manustamist on 192 ml/min.

Omadused eripopulatsioonides

Neerukahjustusega patsiendid

Avatud üksikannuse uuringus hinnati kanaglifloosiini 200 mg annuse farmakokineetikat erineva neerukahjustuse astmega osalejatel (klassifitseeritud, kasutades CrCl Cockrofti-Gaulti valemit) võrreldes tervete isikutega. Uuring hõlmas 8 normaalse neerutalitlusega (CrCl \geq 80 ml/min) isikut, 8 kerge neerukahjustusega (CrCl 50 kuni $<$ 80 ml/min) isikut, 8 mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30 kuni $<$ 50 ml/min) isikut, 8 raske neerukahjustusega (CrCl $<$ 30 ml/min) isikut ja 8 ESRD-ga hemolüüsi saavat isikut.

Kanaglifloosiini C_{max} oli mõõdukalt suurenenud 13%, 29% ja 29% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkuse korral, kuid mitte hemodialüüsi saavatel osalejatel. Võrreldes tervete isikutega oli kanaglifloosiini AUC suurenenud umbes 17%, 63% ja 50% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse korral, kuid see oli samasugune ESRD-ga osalejatel ning tervetel isikutel.

Hemodialüüs eemaldas kanaglifloosiini ebaolulisel määral.

Maksakahjustusega patsiendid

Võrreldes normaalse maksatalitlusega patsientidega olid C_{\max} -i ja AUC_{∞} geomeetrised keskmised suhted pärast 300 mg kanaglifloosiini üksikannuse manustamist vastavalt 107% ja 110% Child-Pugh' klassi A (kerge maksakahjustus) kuuluvatel isikutel ning vastavalt 96% ja 111% Child-Pugh' klassi B (mõõdukas maksakahjustus) kuuluvatel isikutel.

Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel puudus vanusel kliiniliselt oluline mõju kanaglifloosiini farmakokineetikale (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Lastel ei ole kanaglifloosiini farmakokineetikat iseloomustavaid uuringuid läbi viidud.

Omadused teistes eripopulatsioonides

Farmakogeneetika

Nii UGT1A9 kui ka UGT2B4 on geneetilise polümorfismi subjektid. Kliiniliste andmete koondanalüüsis täheldati kanaglifloosiini AUC suurenemist (26% ja 18%) isikutel, kellel esines vastavalt UGT1A9*1/*3 alleel ja UGT2B4*2/*2 alleel. Seda kanaglifloosiini ekspositsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Toime homosügootidel (UGT1A9*3/*3, esinemissagedus $< 0,1\%$) on tõenäoliselt tugevam, kuid seda ei ole uuritud.

Soo, rassi/rahvuse või kehamassiindeksi alusel puudus neil omadustel kliiniliselt oluline mõju kanaglifloosiini farmakokineetikale.

METFORMIIN

Imendumine

Pärast metformiinvesinikkloriidi suukaudse tableti võtmist saabus C_{\max} ligikaudu 2,5 tunni jooksul (T_{\max}). 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi tableti absoluutne biosaadavus on tervetel isikutel ligikaudu 50...60%. Suukaudset annusest leiti 20...30% väljaheitest mitteimendunud ravimi fraktsioonina.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne.

Metformiini soovitatavate annuste ja annustamisskeemide puhul saabub plasma tasakaalukontsentratsioon 24...48 tunni jooksul, olles tavaliselt vähem kui 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini C_{\max} isegi maksimaalsete annuste juures 5 $\mu\text{g/ml}$.

Toit vähendab metformiini imendumise ulatust ja lükkab seda natuke edasi. Pärast 850 mg tableti suukaudset manustamist täheldati 40% madalamat plasma tippkontsentratsiooni, AUC vähenemist 25% võrra ja plasma tippkontsentratsiooni saabumise aja pikenemist 35 minuti võrra. Antud leidude kliiniline olulisus ei ole teada.

Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on minimaalne. Metformiin jaotub erütrotsüütidesse.

Tippkontsentratsioon veres on väiksem kui plasmas ja need esinevad ligikaudu samal ajal. Punased vereliblel on ilmselt teiseks jaotumise kohaks. Keskmine V_d jäi vahemikku 63...276 liitrit.

Biotransformatsioon

Metformiin eritatakse muutumatul kujul uriini kaudu. Inimestel ei ole tuvastatud metaboliitide teket.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis viitab sellele, et metformiinvesinikkloriid eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel. Pärast suukaudset manustamist on näiv terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi.

Neerupuudulikkuse korral väheneb renaalne kliirens proportsionaalselt kreatiini kliirensiga. Seetõttu pikeneb eritumise poolväärtusaeg, mis viib metformiini plasmakontsentratsiooni suurenemiseni.

Lapsed

Ühe annusega uuring: pärast metformiinvesinikkloriidi 500 mg ühekordsete annuste manustamist oli laste farmakokineetiline profiil sarnane tervete täiskasvanute omaga.

Mitme annusega uuring: andmed piirduvad ühe uuringuga. Pärast korduvat 500 mg kaks korda ööpäevas manustamist lastele 7 päeva jooksul vähenesid plasma C_{max} ja AUC_{0-t} võrreldes täiskasvanud diabeetikutega, kes said korduvalt 500 mg kaks korda ööpäevas annuseid 14 päeva jooksul), vastavalt ligikaudu 33% ja 40%. Et annus tiitritakse individuaalselt veresuhkru kontrolli põhjal, on selle teabe kliiniline olulisus piiratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kanaglifloosin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kanaglifloosiinil ei olnud toimeid fertiilsusele ja varasele embrüonaalsele arengule rottidel annustes, mis kuni 19 korda ületasid maksimaalse soovitatava annuse inimesele (MRHD).

Loote arengu uuringutes rottidel täheldati metatarsaalsete luude luustumise hilinemist plasmakontsentratsiooni juures, mis oli 73 ja 19 korda suurem kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid. Ei ole teada, kas luustumise hilinemist saab panna kanaglifloosiini toime arvele kaltsiumi homöostaasile, mida on täheldatud täiskasvanud rottidel.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus põhjustas emasloomadele manustatud kanaglifloosin (manustatuna 6. gestatsioonipäevast kuni 20. laktatsioonipäevani) väiksemat kehakaalu isastel ja emastel järglastel emasloomale toksiliste annuste (> 30 mg/kg päevas) juures (plasmakontsentratsioonid ületasid $\geq 5,9$ korda plasmakontsentratsioonid inimestel maksimaalse soovitatava annuse korral). Emaslooma toksilisus piirdus kaalutõusu pidurdumisega.

Noorrottide uuringus, kellele manustati kanaglifloosiini 1. kuni 90. postnataalsel päeval, ei ilmnenu suurenenud tundlikkust võrreldes täiskasvanud rottidel täheldatud toimetega. Kuid neeruvaagna laienemist tuvastati täheldatava toimeteta annuse plasmakontsentratsioonide juures, mis olid 2,4 ja 0,6 korda suuremad kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid. See ei olnud täielikult pöörduv umbes 1-kuulise taastumisperioodi jooksul. Püsivaid leide noorrottide neerudes võib tõenäoliselt seostada roti arenevate neerude vähenenud võimega tulla toime kanaglifloosiinist põhjustatud uriinihulga suurenemisega, sest roti neerude funktsionaalne küpsemine kestab kuni 6. elunädalani.

Kanaglifloosin ei suurendanud isas- ja emashiirtel kasvajate esinemissagedust 2-aastases uuringus annustega 10, 30 ja 100 mg/kg. Suurim annus 100 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel kuni 14 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Kanaglifloosin suurendas testikulaarse Leydigi rakkude kasvaja esinemissagedust isastel rottidel kõikides testitud annustes (10, 30 ja 100 mg/kg); väiksem annus 10 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel umbes 1,5 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Suuremad kanaglifloosiini annused (100 mg/kg) suurendasid isastel ja emastel rottidel feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate esinemissagedust. AUC ekspositsiooni alusel on

30 mg/kg päevas feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate korral umbes 4,5 korda suurem kui ekspositsioon ööpäevase kliinilise annuse 300 mg korral. Prekliiniliste ja kliiniliste mehhanistlike uuringute alusel peetakse Leydigi rakkude kasvajaid, neeru tubulaarseid kasvajaid ja feokromotsütoome rottidele spetsiifiliseks. Kanaglifloosinist indutseeritud neerutorukeste kasvajad ja feokromotsütoomid rottidel näivad olevat põhjustatud süsivesikute malabsorptsioonist kanaglifloosiini intestinaalset SGLT1 inhibeeriva toime tõttu rottide sooles; mehhanistlikud kliinilised uuringud ei ole näidanud süsivesikute malabsorptsiooni inimestel kanaglifloosiini annuste korral, mis kuni 2 korda ületavad inimestele soovitatava kliinilise annuse. Leydigi rakkude kasvajad on seotud luteiniseeriva hormooni (LH) sisalduse suurenemisega, mis on rottidel teadaolev Leydigi rakkude kasvajate tekemehhanism. 12-nädalases kliinilises uuringus ei suurenenud kanaglifloosiniga ravitud meespatsientidel stimuleerimata luteiniseeriva hormooni sisaldus.

Metformiin

Konventsionaalsed ohutuse, farmakoloogia, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja viljakuse prekliiniliste uuringute andmed ei ole näidanud erilist kahjulikku toimet inimesele.

Keskkonnariski hindamine: Vokanameti toimeainete kanaglifloosiini ega metformiini kliinilise kasutamisega ei kaasne mingit mõju keskkonnale.

Kanaglifloosin/metformiin

Roti embrüonaalse ja lootelise arengu uuringus põhjustas ainult metformiin (300 mg/kg ööpäevas) luustumise puudumist/ebatäielikkust, samas kui ainult kanaglifloosiinil (60 mg/kg ööpäevas) toimed puudusid. Kui kanaglifloosiini/metformiini manustati annuses 60/300 mg/kg ööpäevas (ekspositsioonitasemed olid vastavalt 11 ja 13 korda suuremad kui 300/2000 mg kanaglifloosiini ja metformiini kliiniline ekspositsioon), olid toimed rohkem väljendunud kui ainult metformiini kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

50 mg/1000 mg:
Makrogool (3350)
Polüvinüülalkohol
Talk
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudel lastekindla korgi, isoleeriva katte ja kuivatusainega. Pudelites on 20 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendi suurused:

1 x 20 õhukese polümeerikattega tabletti.

1 x 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

180 (3 x 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/918/004 (20 tabletti)

EU/1/14/918/005 (60 tabletti)

EU/1/14/918/006 (180 tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23 aprill 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vokanamet 150 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab kanaglifloosinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanaglifloosiinile ja 850 mg metformiinvesinikkloriidile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tablett on toimeainet kiiresti vabastav, õhukese polümeerikattega, helekollane, kapslikujuline, 21 mm pikk, mille ühel küljel on pimetrükk „CM” ja teisel küljel „418”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vokanamet on näidustatud koos dieedi ja füüsilise koormusega 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud 18-aastastele ja vanematele patsientidele vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks:

- patsientidel, kelle puhul metformiini maksimaalselt talutavad annused ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli;
- patsientidel, kes tarvitavad metformiini maksimaalselt talutavaid annuseid koos teise vere glükoosisisaldust vähendava ravimiga, sh insuliin, ja need ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli (vt lõikudest 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid erinevate täiendavate ravimite kohta).
- patsientidel, kes juba tarvitavad kanaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni eraldi tablettidena.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Vokanameti vere glükoosisisaldust vähendav annus tuleb individualiseerida, põhinedes patsiendi hetkel kasutuseloleval ravil, tõhususel ja talutavusel, kasutades soovitud ööpäevaseid annuseid 100 mg või 300 mg ja annus ei tohi ületada metformiini suukaudseid maksimaalseid soovitatavaid ööpäevaseid annuseid.

Patsiendid, kellel metformiini maksimaalne talutav annus ei taga piisavat kontrolli

Patsiendid, kellel metformiini ei taga piisavat kontrolli, peaks Vokanameti soovitatav algannus sisaldama 50 mg kanaglifloosiini kaks korda ööpäevas ja lisaks juba tarvitav või lähim terapeutiliselt sobilik metformiini annus. Patsientidel, kes taluvad 50 mg kanaglifloosiini sisaldavat Vokanameti annust ja kes vajavad tõhusamat kontrolli vere glükoosisisalduse üle, võib Vokanameti sisalduva kanaglifloosiini kaks korda ööpäevas võetavat annust suurendada 150 mg-ni (vt allpool ja lõik 4.4).

Patsiendid, kes lähevad üle kanaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettidelt

Patsientidel, kes lähevad üle kanaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettidelt, peaks Vokanametis sisalduv kanaglifloosiini ja metformiini ööpäevane koguanus olema sama suur nagu varem või lähim terapeutiliselt sobilik metformiini annus.

Enne Vokanametile üleminekut tuleb kaaluda kanaglifloosiini annuse tiitrimist (lisatakse metformiini optimaalsele annusele).

Patsientidel, kes taluvad 50 mg kanaglifloosiini sisaldavat Vokanameti annust ja kes vajavad tõhusamat kontrolli vere glükoosisisalduse üle, võib kaaluda Vokanametis oleva kanaglifloosiini annuse suurendamist 150 mg-ni.

Ettevaatlik tuleb olla, kui 50 mg kanaglifloosiini sisaldava Vokanameti annust suurendatakse 150 mg-ni patsientidel vanuses ≥ 75 aasta, teadaolevalt kardiovaskulaarse haigusega patsientidel või patsientidel, kellel kanaglifloosiiniga esile kutsutud diurees tekitab riski (vt lõik 4.4). Vähenenud vedelikumahuga patsientidel soovitatakse see seisund korrigeerida enne ravi alustamist Vokanametiga (vt lõik 4.4).

Kui kanaglifloosiini kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga (nt sulfonüüluurea), võib hüpotlükeemia riski vähendamiseks kaaluda insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksemat annust (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Et metformiin eritub osaliselt neerude kaudu ja eakatel patsientidel on neerutalitlus suure tõenäosusega halvenenud, peab vanuse kasvades olema Vokanameti kasutamisel ettevaatlik. Neerutalitluse regulaarne hindamine on vajalik metformiinist tingitud laktatsidoosi ennetamiseks, eriti eakatel patsientidel. Tuleb arvestada kanaglifloosiinist tingitud vedelikumahu vähenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Patsientidel, kellel glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) on 60 kuni < 90 ml/min/1,73 m² või kreatiiniini kliirens (CrCl) 60 kuni < 90 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Toimeaine metformiini tõttu ei tohi Vokanameti kasutada mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsiendid (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Toimeaine metformiini tõttu ei ole maksapuudulikkusega patsientidel Vokanameti kasutamine soovitatav (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Puuduvad kliinilised kogemused Vokanameti kasutamise kohta maksapuudulikkusega patsientidel.

Lapsed

Vokanameti ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

Vokanameti võetakse suukaudselt kaks korda ööpäevas söögi ajal, et vähendada metformiinist põhjustatud seedetrakti kõrvaltoimeid. Tabletid tuleb alla neelata tervelt.

Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta kohe, kui patsiendile meelde tuleb. Kui järgmise annuse võtmise aeg on lähedal, võib patsient jätta ununenud annuse vahele ja võtta ravimi järgmisel ettenähtud ajal.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes;
- diabeetiline ketoatsidoos, diabeetiline koomaeelne seisund;
- mõõdukas ja raske neerupuudulikkus (patsiendid, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min), (vt lõigud 4.2 ja 4.4);
- ägedad seisundid, mis võivad muuta neerutalitlust, näiteks dehüdratsioon, raske infektsioon, šokk (vt lõik 4.4);
- äge või krooniline koehüpoksiat põhjustav haigus, näiteks südame- või hingamispuudulikkus, hiljutine müokardiinfarkt, šokk;
- maksapuudulikkus, äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Vokanameti ei ole uuritud 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ja selle kasutamine ei ole seetõttu sellistel patsientidel soovitatav.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on harvaesinev, kuid raske (kiire ravi puudumisel suure suremusega) metaboolne tüsistus, mis võib tekkida metformiini kuhjumise tõttu. Metformiini tarvitavatel patsientidel on teatatud laktatsidoosi esinemisest peamiselt raske neerupuudulikkusega diabeetikutel. Laktatsidoosi esinemist on võimalik vähendada ja seda peaks tegema, hinnates ka muid kaasnevaid riskitegureid, nagu halvasti kontrollitud diabeet, ketoatsidoos, pikem paastumine, alkoholi liigtarvitamine, maksapuudulikkus ja kõik hüpoksiaga seotud seisundid.

Diagnoosimine

Kui esinevad mittespetsiifilised nähud, nagu lihaskrambid koos seedehäiretega, nt kõhuvalu ja tugev asteenia, peab arvestama laktatsidoosi riskiga.

Sellele võib järgneda atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, hüpotermia ja kooma. Diagnostilise väärtusega laboratoorsed leiud on vere pH langus, plasma laktaadisaldus > 5 mmol/l ning suurenenud anioonide vahe ja laktaadi/püruvaadi suhe. Metaboolse atsidoosi kahtluse korral peab kohe katkestama käimasoleva ravi ja patsiendi hospitaliseerima (vt lõik 4.9). Arstid peavad patsiente teavitama laktatsidoosi riskist ja sümptomitest.

Neerutalitlus

Et metformiin eritatakse neerude kaudu ja metformiini kuhjumine võib põhjustada laktatsidoosi, peab enne ravi alustamist ja edasi regulaarselt määrama eGFR-i või kreatiniini kliirensi väärtused:

- normaalse neerutalitlusega patsientidel vähemalt üks kord aastas;
- patsientidel, kelle kreatiniini kliirens (eGFR) on normaalväärtuse alumise piiri lähedal ja eakatel patsientidel vähemalt kaks kuni neli korda aastas.

Eakatel patsientidel on neerutalitluse halvenemine sage ja asümptomaatiline. Olukordades, kus neerutalitlus võib halveneda, peab olema eriti ettevaatlik; näiteks vererõhku alandava või diureetikumravi alustamisel ja kui alustatakse ravi mittesteroidse põletikuvastase ainega (MSPVA).

Joodi sisaldava kontrastaine manustamine

Radioloogilistes uuringutes kasutusel olevate joodi sisaldavate kontrastainete veenisisene manustamine võib viia neerupuudulikkuse tekkeni. See võib põhjustada metformiini kuhjumist, mis võib suurendada laktatsidoosi ohtu. Vokanameti tarvitamise peab katkestama enne uuringut või selle ajal. Ravi tohib uuesti alustada vähemalt 48 tunni möödumisel ja ainult siis, kui neerutalitlus on analüüside põhjal hinnatud normaalseks (vt lõik 4.5).

Operatsioonid

Et Vokanamet sisaldab metformiini, peab selle võtmise katkestama 48 tundi enne plaanilist operatsiooni, kus kasutatakse üld-, spinaal- või periduraalanesteesiast. Ravi tohib uuesti alustada, kui operatsioonist on möödunud vähemalt 48 tundi või kui toitmine toimub uuesti suu kaudu, ja ainult siis, kui normaalne neerutalitluse on kindlaks tehtud.

Kasutamine patsientidel, kellel esineb vedelikumahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete risk

Oma toime mehhanismi tõttu kanaglifloosin suurendades glükoosi eritumist uriiniga (UGE) indutseerib osmootset diureesi, mis võib vähendada intravaskulaarset mahtu ja langetada vererõhku (vt lõik 5.1). Kanaglifloosini kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon või hüpotensioon) sagenemist rohkem kanaglifloosini 300 mg annusega ja need esinesid sagedamini esimese kolme kuu jooksul (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel kanaglifloosinist põhjustatud vererõhu langus võib kujutada riski, näiteks patsiendid, kellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus, antihüpertensiivset ravi saavad patsiendid, kellel on anamneesis hüpotensioon, patsiendid, kes saavad diureetikume, või eakad patsiendid (≥ 65 -aastased) (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Vähenenud vedelikumahu tõttu täheldati tavaliselt väikest keskmist eGFR-i vähenemist esimese 6 nädala jooksul pärast ravi alustamist kanaglifloosiniga. Patsientidel, kes on tundlikud ülalkirjeldatud suurema intravaskulaarse mahu vähenemise suhtes, täheldati mõnikord suuremat eGFR-i vähenemist ($> 30\%$), mis seejärel paranes ja nõudis harva ravi katkestamist kanaglifloosiniga (vt lõik 4.8).

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid vedelikumahu vähenemise sümptomitest. Kanaglifloosini ei soovitata lingudiureetikume saavatele patsientidele (vt lõik 4.5) või vähenenud vedelikumahuga, nt ägedast haigusest tingitud (nagu gastrointestinaalne haigus) patsientidele.

Kui Vokanameti saavatel patsientidel esinevad seisundid, mis võivad viia vedelikumahu vähenemisele (nagu mao-seedetrakti haigus), soovitatakse hoolikalt jälgida vedelikumahtu (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmised, laboratoorsed analüüsid, sealhulgas neerutalitluse testid) ja seerumi elektrolüüte. Patsientidel, kellel väheneb ravi ajal Vokanametiga veremaht, võib kaaluda ravi ajutist katkestamist kuni seisundi korrigeerimiseni. Katkestamisel tuleb kaaluda sagedasemat glükoosisisalduse jälgimist.

Diabeetiline ketoatsidoos

Harvadel juhtudel on teatatud diabeetilisest ketoatsidoosist (DKA) (sh eluohtlikud juhud) kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt SGLT2 inhibiitoritega (sh kanaglifloosin) ravitud patsientidel. Mitmetel juhtudel oli seisundi kliiniline pilt ebatüüpiline, veresuhkru väärtused olid tõusnud vaid mõõdukalt, jäädes alla 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei ole teada, kas DKA esinemise tõenäosus on suurem kanaglifloosini suuremate annuste kasutamisel.

Diabeetilise ketoatsidoosi riskiga tuleb arvestada, kui esinevad mittespetsiifilised sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, isutus, kõhuvalu, ülemäärane janu, hingamisraskused, segasus, ebatavaline väsimus või unisus. Patsiente, kellel tekivad sellised sümptomid, tuleb otsekohe ketoatsidoosi suhtes hinnata, vaatamata sellele, milline on veresuhkru tase.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või on diagnoositud DKA, tuleb kanaglifloosiniga ravi otsekohe peatada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes on hospitaliseeritud seoses suuremahulise kirurgilise operatsiooni või akuutse tõsise haigestumisega. Mõlemal juhul võib patsiendi seisundi stabiliseerumisel ravi Vokanametiga taas jätkata.

Enne ravi alustamist Vokanametiga tuleb kaaluda patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mille tõttu patsiendil võib olla eelsoodumus ketoatsidoosi tekkeks.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk DKA tekkeks, sh väikese beetarakkude funktsionaalse reserviga patsiendid (sh II tüüpi diabeediga patsiendid, kellel on madal C-peptiidi tase või latentse autoimmuunse diabeediga täiskasvanud patsiendid (LADA) või pankreatiidi anamneesiga patsiendid), patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toitumist või tugevat dehüdratsiooni, patsiendid, kellel on vähendatud insuliini annuseid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haigestumise, kirurgilise sekkumise või alkoholi kuritarvitamise tõttu. Neil patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitoreid kasutada ettevaatusega.

SGLT2 inhibiitorravi taasalustamine patsientidel, kellel on varem esinenud DKA SGLT2 inhibiitori kasutamise ajal, ei ole soovitatav, välja arvatud juhul kui on selgunud ja kõrvaldatud muu soodustav tegur.

Kanaglifloosiini ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud I tüüpi diabeediga patsientidel ning seda ei tohi kasutada I tüüpi diabeediga patsientide raviks. Vähesed kliinilistest uuringutest saadud andmed on näidanud, et DKA esinemissagedus I tüüpi diabeediga patsientide seas, kes said ravi SGLT2 inhibiitoriga, oli sage.

Tõusnud hematokrit

Kanaglifloosiinraviga täheldati hematokriti tõusu (vt lõik 4.8), seetõttu on vajalik ettevaatus juba tõusnud hematokritiga patsientidel.

Eakad (> 65-aastased)

Eakatel patsientidel võib esineda vedelikumahu vähenemise suurem risk, neid ravitakse suurema tõenäosusega diureetikumidega ja neil võib esineda neerutalitluse kahjustus. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat teatati kanaglifloosiinraviga seoses vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suuremast esinemissagedusest. Veel teatati sellistel patsientidel suuremast eGFR-i vähenemisest (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Suguelundite seeninfektsioonid

Samalaadselt naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibeerimise mehhanismiga, mille puhul esineb suurenenud UGE, teatati kanaglifloosiini kliinilistes uuringutes vulvovaginaalsest kandidiaasist naistel ja balaniidist või balanopostiidist meestel (vt lõik 4.8). Infektsiooni teke oli tõenäolisem neil mees- ja naispatsientidel, kellel oli anamneesis suguelundite seeninfektsioonid. Balaniit või balanopostiit esines peamiselt ümberlõikamata meespatsientidel. Harvadel juhtudel teatati fimosist ja mõnikord tehti ümberlõikamine. Enamikku genitaalide seeninfektsioonidest raviti toopiliste seenevastaste ravimitega, mille oli välja kirjutanud tervishoiutöötaja või oli patsient ise ravinud, jätkates samal ajal ravi Vokanametiga.

Südamepuudulikkus

Kogemused *New York Heart Associationi* (NYHA) III klassi patsientidega on piiratud ja kogemused puuduvad kanaglifloosiini kliinilistest uuringutest NYHA IV klassi patsientidega.

Uriini laboratoorne hindamine

Oma toimemehhanismi tõttu on Vokanameti võtvatel patsientidel uriini glükoositest positiivne.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vokanametiga ei ole farmakokineetilisi ravimite koostoimete uuringuid läbi viidud. Samas on antud uuringuid läbi viidud toimeainetega (kanaglifloosiin ja metformiin) eraldi. Kanaglifloosiini (300 mg üks

kord päevas) ja metformiini (2000 mg üks kord päevas) koosmanustamisel ei olnud kliiniliselt olulist toimet kanaglifloosiini ega metformiini farmakokineetikale.

KANAGLIFLOSIIN

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Kanaglifloosiin võib tugevdada diureetikumide toimet ning suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Kanaglifloosiini ei soovitata kasutada lingudiureetikume tarvitavatel patsientidel.

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid, näiteks sulfonüüluuread, võivad põhjustada hüpotglükeemiat. Seetõttu võib hüpotglükeemia riski vähendamiseks vajalik olla insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksem annus Vokanametiga kombineerimisel (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

Muude ravimite mõju kanaglifloosiinile

Kanaglifloosiini metabolism toimub peamiselt glükuroniidkonjugatsiooni kaudu, mida vahendavad UDP glükuronosüültransferaas 1A9 (UGT1A9) ja 2B4 (UGT2B4). Kanaglifloosiini transpordib P-glükoproteiin (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP).

Ensüümi indutseerijad (nagu naistepuna ehk *Hypericum perforatum*, rifampitsiin, barbituraadid, fenütoiin, karbamasepiin, ritonaviir, efavirens) võivad suurendada kanaglifloosiini vähenenud plasmakontsentratsiooni. Pärast kanaglifloosiini manustamist koos rifampitsiiniga (erinevate aktiivsete transporterite ja ravimeid metaboliseerivate ensüümide indutseerija) täheldati kanaglifloosiini plasmakontsentratsiooni (kõveraalse pindala, AUC) ja maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) vähenemist vastavalt 51% ja 28% võrra. Kanaglifloosiini ekspositsiooni vähenemine võib vähendada efektiivsust.

Kui UGT-de ja transportvalkude kombineeritud indutseerijat tuleb manustada koos kanaglifloosiiniga, on kanaglifloosiinile tekkiva vastuse hindamiseks asjakohane vere glükoosisisalduse kontrolli jälgimine. Kui UGT ensüümide indutseerijat tuleb manustada koos kanaglifloosiiniga, võib 150 mg kanaglifloosiini sisaldava kaks korda ööpäevas tarvitatava Vokanameti annuse suurendamist kaaluda patsientidel, kes juba taluvad annust 50 mg kanaglifloosiini kaks korda ööpäevas ja kes vajavad vere glükoosisisalduse lisakontrolli (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kolestüramiin võib vähendada kanaglifloosiini plasmakontsentratsiooni. Kanaglifloosiini tuleb manustada vähemalt 1 tund enne või 4...6 tundi pärast sapphapete sekvestrante, et vähendada võimalikke häireid nende imendumises.

Koostoimete uuringud viitavad, et kanaglifloosiini farmakokineetikat ei mõjuta metformiin, hüdroklorotiasiid, suukaudsed kontratseptiivid (etinüülöstradiol ja levonorgestrool), tsüklosporiin ja/või probenetsiid.

Kanaglifloosiini mõju muudele ravimitele

Digoksiin

Kanaglifloosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul kombinatsioonis digoksiini 0,5 mg üksikannusega, millele järgnes annus 0,25 mg ööpäevas 6 päeva jooksul, põhjustas digoksiini AUC 20% suurenemise ja C_{max} -i 36% suurenemise. Selle põhjuseks oli tõenäoliselt P-gp inhibeerimine. On täheldatud, et kanaglifloosiin inhibeerib P-gp-d *in vitro*. Digoksiini või muid südameglükosiide (nt digitoksiin) võtvaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

Dabigatraan

Kanaglifloosiini (nõrk P-gp inhibiitor) koosmanustamise toimet dabigatraaneteksilaadile (P-gp substraat) ei ole uuritud. Et dabigatraani kontsentratsioonid võivad kanaglifloosiini juuresolekul suureneeda, tuleb jälgida veritsuse või aneemia sümptomeid, kui dabigatraani kombineeritakse kanaglifloosiiniga.

Simvastatiin

Kanaglifloosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul kombinatsioonis simvastatiini (CYP3A4 substraat) 40 mg üksikannusega põhjustas simvastatiini AUC 12% suurenemise ja C_{\max} -i 9% suurenemise ning simvastatiinhappe AUC 18% ja C_{\max} -i 26% suurenemise. Simvastatiini ja simvastatiinhappe plasmakontsentratsioonide suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Rinnavähi resistentsusvalgu inhibeerimist kanaglifloosiini poolt ei saa soolestiku tasandil välistada ja seetõttu võib tekkida suurenenud ekspositsioon ravimite korral, mida rinnavähi resistentsusvalk transpordib, näiteks teatud statiinid, nagu rosuvastatiin, ja mõned vähivastased ravimid.

Koostoimete uuringutes ei olnud kanaglifloosiinil püsikontsentratsioonide juures olulist toimet metformiini, suukaudsete kontratseptiivide (etinüülöstradiool ja levonorgestrel), glibenklamiidi, parasetamooli, hüdroklorotiasiidi või varfariini farmakokineetikale.

Toimed ravimi-/laboratoorsetele analüüsidele

1,5-AG analüüs

Kanaglifloosiini kasutamisel võib uriiniga erituva glükoosikoguse suurenemine ekslikult vähendada 1,5-anhüdrolütsitooli (1,5-AG) sisaldust ja muuta 1,5-AG analüüsi glükeemiliseks kontrolliks ebausaldusväärseks. Seetõttu ei peaks Vokanameti kasutataval patsientidel kasutama 1,5-AG analüüsi glükeemiliseks kontrolliks. Rohkema teabe saamiseks on soovitatav pöörduda kasutatava 1,5-AG analüüsi tootja poole.

METFORMIIN

Mittesoovitavad kombinatsioonid

Alkohol

Et Vokanameti toimeaineks on metformiin (vt lõik 4.4), suurendab äge alkoholimürgistus laktatsidoosi tekke ohtu (eriti paastumise, alatoitumise või maksapuudulikkuse korral). Alkoholi ja alkoholi sisaldavate ravimite tarbimist tuleb vältida.

Joodi sisaldavad kontrastained

Radioloogiliste uuringute käigus joodi sisaldavate kontrastainete veenisisene manustamine võib viia neerupuudulikkuseni, mille tagajärjel kuhjub metformiin ja suureneb laktatsidoosi tekke oht. Seetõttu peab Vokanameti tarvitamise katkestama enne uuringut või selle ajal. Ravi tohib uuesti alustada vähemalt 48 tunni möödumisel ja ainult siis, kui neerutalitlus on analüüside põhjal hinnatud normaalseks (vt lõik 4.4).

Katioonsed ravimid

Katioonsed ravimid, mis erituvad neerutorukeste kaudu (nt tsimetidiin), võivad omada koostoimet metformiiniga, konkureerides ühiste neerutorukestes asuvate transpordisüsteemide pärast. Seitsmel tervel vabatahtlikul läbi viidud uuringus näidati, et 400 mg kaks korda ööpäevas manustatud tsimetidiin suurendas metformiini AUC-d 50% ja C_{\max} -i 81% võrra. Seetõttu tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse hoolikat jälgimist, annuse kohandamist soovitude järgi ja diabeediravimite skeemi muutmist, kui samal ajal manustatakse katioonseid ravimeid, mis erituvad neerutorukeste kaudu (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kombinatsioonid, mille korral on vajalik eriline ettevaatus

Glükokortikoididel (süsteemselt ja paikselts manustatavad), beeta-2 agonistidel ja diureetikumidel on sisemine hüperglükeemiline toime. Patsienti peab sellest teavitama ja sagedamini mõõtma tema vere glükoosisisaldust, eelkõige antud ravimitega ravi alustamisel. Vajadusel peab vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite annust kohandama, kui samal ajal tarvitatakse muid ravimeid ja kui ravimi tarvitamine katkestatakse.

Neerutalitlust halvendava toime tõttu võivad diureetikumid (eriti lingudiureetikumid) suurendada metformiinist põhjustatud laktatsidoosi tekke riski.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ainult kanaglifloosiini või Vokanameti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Kanaglifloosiiniga läbi viidud katsed loomadel on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Piiratud andmed metformiini kasutamisest rasedatel ei ole näidanud suurenenud ohtu kaasasündinud väärarendite tekkeks. Metformiiniga läbi viidud loomkatsete põhjal ei esine kahjulikke mõjusid rasedusele, embrüonaalsele või lootelisele arengule, sünnitamisele ega sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3).

Vokanameti ei tohi raseduse ajal kasutada. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi kanaglifloosiiniga katkestada.

Imetamine

Vokanameti kombineeritud toimeainete mõju imetavatele loomadele ei ole uuritud. Ei ole teada, kas kanaglifloosiin ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Saadaolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomade kohta näitavad, et kanaglifloosiin/metaboliidid eritub(vad) rinnapiima, samuti on näidatud farmakoloogiliselt vahendatud toimeid rinnapiimatoidul olevatele järglastele ja noortele rottidele, kes on kanaglifloosiiniga kokku puutunud (vt lõik 5.3). Metformiin eritub inimese rinnapiima väikeses koguses. Riski vastasündinutele/imikutele ei saa välistada. Kanaglifloosiini ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Vokanameti toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Loomkatsed ei näita kanaglifloosiini ega metformiini kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vokanamet ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski tuleb patsiente teavitada hüperglükeemia riskist, kui Vokanameti kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga, ja vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne pearinglus) suurenenud riskist (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

KANAGLIFLOSIIN

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kanaglifloosiini ohutust hinnati 10 285-1 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, sealhulgas 5151 patsiendil, kes said kanaglifloosiini ja metformiini kombinatsioonravi. Lisaks viidi läbi 18 nädala pikkune topeltpime platseebokontrolliga 2. faasi uuring, kus 279 patsiendist 186 said kaks korda ööpäevas

lisaks metformiinile täiendava ravina kanaglifloosini (50 mg või 150 mg kanaglifloosini täiendavalt 500 mg metformiinile).

Peamine ohutuse ja talutavuse hindamine viidi läbi nelja 26-nädalase platseebokontrolliga kliinilise uuringu (monoteraapia ja täiendav ravi metformiiniga, metformiini ja sulfonüüluureaga ning metformiini ja pioglitasoniga) ühendatud analüüsis (n = 2313). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal olid hüpoglükeemia kombineerimisel insuliini või sulfonüüluureaga, vulvovaginaalne kandidiaas, kuseteede infektsioon ja polüuuria või pollakisuuria (st sage urineerimine). Kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamisele $\geq 0,5\%$ -l kõigist kanaglifloosiniga ravitud patsientidest, olid nendes uuringutes vulvovaginaalne kandidiaas (0,7%-l naispatsientidest) ja balaniti või balanopostiit (0,5%-l meespatsientidest). Ohutuse lisaanalüüsid (sealhulgas pikaajalised andmed) kogu kanaglifloosini programmist (platseebo ja aktiivse kontrolliga uuringud) pärinevate andmetega viidi läbi teatatud kõrvaltoimete hindamiseks, et tuvastada kõrvaltoimed (vt tabel 1) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 toodud kõrvaltoimed põhinevad ülalkirjeldatud nelja 26-nädalase platseebokontrolliga uuringu (n = 2313) ühendatud analüüsil. Tabelis on toodud ka kanaglifloosini kõrvaltoimed, millest on teatatud ülemaailmselt turuletulekujärgsel kasutamisel. Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud sageduse ja organsüsteemi klassi alusel. Kõrvaltoimete sagedus on määratletud järgmiste kategooriate alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed (MedDRA) platseebokontrolliga uuringutest^a ja turuletulekujärgsest kogemusest tabelina

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage	Hüpoglükeemia koos insuliini või sulfonüüluureaga
Aeg-ajalt	Dehüdratsioon*
Harv	Diabeetiline ketoatsidoos**
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	Posturaalne pearinglus*, sünkoop*
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon*
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage	Kõhukinnisus, janu ^b , iiveldus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Lööve ^c , urtikaaria
Teadmata	Angioödeem ^d
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Luumurd ^e
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Sage	Polüuuria või pollakisuuria ^f , kuseteede infektsioon (turuletulekujärgselt on teatatud põelonefriidist ja urosepsisest)
Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus (peamiselt vedelikumahu vähenemise kontekstis)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Väga sage	Vulvovaginaalne kandidoos ^{** g}
Sage	Balaniit või balanopostiit ^{** h}
Uuringud	
Sage	Düslipideemia ^l , hematokriti suurenemine ^{** j}
Aeg-ajalt	Vere kreatiniinisalduse suurenemine ^{** k} , vere ureaesisalduse suurenemine ^{** l} , vere kaaliumisisalduse suurenemine ^{** m} , vere fosfaadisisalduse suurenemine ⁿ

* Seotud vedelikumahu vähenemisega; vt lõik 4.4.

** Vt lõik 4.4.

^a Eraldiolevatest keskestest uuringutest (sh mõõduka neerukahjustusega patsiendid; eakad patsiendid (≥ 55-aastased kuni ≤ 80-aastased); suurenenud kardiovaskulaarse riskiga patsiendid) pärit ohutusprofiile peeti üldiselt vastavaks selles tabelis näidatud kõrvaltoimetele.

^b Janu hõlmab termineid „janu”, „suukuivus” ja „polüdüpsia”.

^c Lööve hõlmab mõisteid „erütematoosne lööve”, „generaliseerunud lööve”, „makulaarne lööve”, „makulopapulaarne lööve”, „papulaarne lööve”, „sügelev lööve”, „pustulaarne lööve” ja „vesikulaarne lööve”.

^d Põhineb kanaglifloosiini turuletulekujärgsel kogemusel.

^e Luumurdudest teatati 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiini korral vastavalt 0,7%-l ja 0,6%-l juhtudest, platseebo korral 0,3%-l juhtudest. Rohkema teabe saamiseks vt luumurru lõiku allpool.

^f Polüuuria või pollakisuuria hõlmab mõisteid „polüuuria”, „pollakisuuria”, „uriinipakitsus”, „noktuuria” ja suurenenud uriinikogus”.

^g Vulvovaginaalne kandidoos hõlmab mõisteid „vulvovaginaalne kandidoos”, „vulvovaginaalne seeninfektsioon”, „vulvovaginiit”, „vaginaalne infektsioon”, „vulviit” ja „genitaalne seeninfektsioon”.

^h Balaniit või balanopostiit hõlmab mõisteid „balaniit”, „balanopostiit”, „Candida balaniit” ja „suguelundite seeninfektsioon”.

ⁱ Keskmise protsendiline suurenemine algtasemest kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg vs. platseebo olid vastavalt üldkolesteroolil 3,4% ja 5,2% vs. 0,9%; HDL-kolesteroolil 9,4% ja 10,3% vs. 4,0%; LDL-kolesteroolil 5,7% ja 9,3% vs. 1,3%; mitte-HDL-kolesteroolil 2,2% ja 4,4% vs. 0,7%; triglütseriididel 2,4% ja 0,0% vs. 7,6%.

^j Keskmise muutus algtasemel hematokritis oli vastavalt 2,4% ja 2,5% 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiinil võrreldes 0,0%-ga platseebol.

^k Keskmise protsendiline muutus algtasemel kreatiniinis oli vastavalt 2,8% ja 4,0% 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiinil võrreldes 1,5%-ga platseebol.

^l Keskmise protsendiline muutus algtasemes vere ureaalamastikus oli vastavalt 17,1% ja 18,0% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 2,7% platseebol.

^m Keskmise protsendiline muutus algtasemes vere kaaliumisisalduses oli vastavalt 0,5% ja 1,0% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 0,6% platseebol.

ⁿ Keskmise protsendiline muutus algtasemes seerumi fosfaadisisalduses oli 100 mg kanaglifloosiinil 3,6% ja 300 mg kanaglifloosiinil 5,1% võrreldes 1,5%-ga platseebol.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimed

Nelja 26-nädalase platseeboga kontrollitud uuringu ühendatud analüüsis oli kõigi vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon, dehüdratsioon ja süngoop) esinemissagedus 1,2% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 1,3% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 1,1% platseebo puhul. Kahes aktiivse kontrolliga uuringus oli esinemissagedus kanaglifloosiini rühmas sarnane võrdlusravimite puhul täheldatuga.

Kardiovaskulaarses uuringus, kus patsiendid olid üldiselt vanemad ja diabeetiliste tüsistuste esinemissagedus suurem, oli vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus 2,8% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 4,6% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 1,9% platseebo puhul.

Nende kõrvaltoimete riskitegurite hindamiseks viidi läbi kaheksa kontrollitud III faasi uuringu patsientide suurem ühendatud analüüs (N = 9439), mis hõlmas mõlemat kanaglifloosiini annust. Ühendatud analüüsis esines lingudiureetikume saavatel patsientidel, algse eGFR-iga 30 kuni

< 60 ml/min/1,73 m² patsientidel ja ≥ 75 aasta vanustel patsientidel üldiselt nende kõrvaltoimete suurem esinemissagedus. Lingudiureetikume saavatel patsientidel oli esinemissagedus 3,2% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja 8,8% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes 4,7%-ga kontrollrühmas. Algse eGFR-iga 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl-iga 30 kuni < 60 ml/min patsientidel oli esinemissagedus 4,8% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja 8,1% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes 2,6%-ga kontrollrühmas. ≥ 75 aasta vanustel patsientidel oli esinemissagedus 4,9% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja 8,7% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes 2,6%-ga kontrollrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kardiovaskulaarses uuringus ja suuremas ühendatud analüüsis ei esinenud kanaglifloosiiniga sagedamini ravi katkestamist vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete tõttu ega vähenenud vedelikumahuga seotud raskeid kõrvaltoimeid.

Hüopoglükeemia kasutamisel täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava ravimiga

Ravirühmades, sealhulgas platseeborühmas, oli kasutamisel monoterapiana või täiendava ravina metformiinile hüopoglükeemia esinemissagedus väike (umbes 4%). Kui kanaglifloosiin lisati insuliinravile, täheldati hüopoglükeemiat 49,3%-l, 48,2%-l ja 36,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga, ning raske hüopoglükeemia esines 1,8%-l, 2,7%-l ja 2,5%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga. Kui kanaglifloosiin lisati ravile sulfonüüluureaga, täheldati hüopoglükeemiat 4,1%-l, 12,5%-l ja 5,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Suguelundite seeninfektsioonid

Vulvovaginaalsest kandidiaasist (sealhulgas vulvovaginiidist ja vulvovaginaalsest seeninfektsioonist) teatati 3,2%-l platseeboga ravitud naispatsiendil võrreldes 10,4% ja 11,4% vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 300 mg kanaglifloosiiniga (üks kord ööpäevas) ravitud naispatsiendiga. Enamik teateid vulvovaginaalse kandidiaasi kohta pärines esimesest neljast ravikuust. Kanaglifloosiini võtvate naispatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 2,3%-l. Kokku katkestas ravi kanaglifloosiiniga 0,7% naispatsientidest vulvovaginaalse kandidiaasi tõttu (vt lõik 4.4).

Candida põhjustatud balaniidist või balanopostiidist teatati 0,6%-l platseeboga ravitud meespatsiendil võrreldes 4,2% ja 3,7% vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 300 mg kanaglifloosiiniga (üks kord ööpäevas) ravitud meespatsiendiga. Kanaglifloosiini võtvate meespatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 0,9%-l. Kokku katkestas ravi kanaglifloosiiniga 0,5% meespatsientidest *Candida* põhjustatud balaniiidi või balanopostiidi tõttu. Harvadel juhtudel teatati fimosist ja mõnikord tehti ümberlõikamine (vt lõik 4.4).

Kuseteede infektsioonid

Kuseteede infektsioonidest teatati sagedamini 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas manustamine; vastavalt 5,9% ja 4,3%) kui platseebo puhul (4,0%). Enamik infektsioone olid kerged kuni mõõdukad ja raskete kõrvaltoimete esinemissagedus ei suurenenud. Uuringus osalejad allusid standardsetele ravimeetoditele, jätkates ravi kanaglifloosiiniga.

Luumurd

4327-l kardiovaskulaarse haiguse suure riskiga patsiendil oli kardiovaskulaarses uuringus luumurdude esinemine kanaglifloosiini 100 mg ja 300 mg ekspositsiooni korral vastavalt 1,6 ja 1,6 100 patsiendiaasta kohta ning platseebo korral 1,1 100 patsiendiaasta kohta, kusjuures murrud esinesid esimese 26 ravinädala jooksul esialgu ebaproportsionaalselt. Teises 2. tüüpi diabeedi uuringus kanaglifloosiiniga, kuhu kaasati umbes 5800 patsiendist koosnev diabeedi üldpopulatsioon, ei esinenud murdude riski esinemises erinevusi võrreldes kontrollrühmaga. 104 ravinädala järel ei mõjutanud kanaglifloosiin negatiivselt luu mineraalset tihedust.

Eripopulatsioonid

Eakad (≥ 65 -aastased)

Kaheksas platseebokontrolli ja aktiivse kontrolliga uuringute ühendatud analüüsis peeti eakate patsientide kanaglifloosiini ohutusprofiili üldiselt vastavaks nooremate patsientide omale. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat esines vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suurem esinemissagedus: 4,9%, 8,7% ja 2,6% vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ning kontrollrühmas. eGFR-i vähenemisest teatati 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiini rühmas (vastavalt -3,6% ja -5,2%) võrreldes kontrollrühmaga (-3,0%) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Metformiin

Tabelis 2 toodud kõrvaltoimed on esitatud sageduse ja organsüsteemi klassi alusel, need esinesid metformiini monoterapiat saavatel patsientidel ja ei täheldatud kanaglifloosiini tarvitavatel patsientidel. Sageduse klassid põhinevad metformiini ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel.

Tabel 2. Metformiini kliinilisest uuringust pärinevate ja turuletulekujargsete kõrvaltoimete sagedus

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga harv	Laktatsidoos, vitamiin B ₁₂ defitsiit ^a
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	Maitsemeele häired
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	Mao-seedetrakti sümptomid ^b
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Väga harv	Erüteem, sügelus, nõgeslööve
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Väga harv	Ebanormaalsed maksaanalüüsid, hepatiit

^a Pikaajalist ravi metformiiniga seostatakse vitamiin B₁₂ imendumise vähenemisega, mis võib väga harvadel juhtudel põhjustada kliiniliselt olulist vitamiin B₁₂ defitsiiti (nt megaloblastiline aneemia).

^b Mao-seedetrakti sümptomid, nt iiveldus, oksendamise, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isukaotus, esinevad enamasti ravi alguses ja mööduvad enamikel juhtudel iseenesest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kanaglifloosiin

Kanaglifloosiini üksikannused kuni 1600 mg tervetel isikutel ja 300 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul olid 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel üldiselt hästi talutavad.

Metformiin

Kuni 85 g metformiinvesinikkloriidi annuste puhul ei ole täheldatud hüpotensiooni; samas on antud olukorras esinenud laktatsidoosi. Metformiini suur üleannustamine või kaasuvad riskid võivad viia laktatsidoosi tekkeni. Laktatsidoos on meditsiiniline hädaolukord ja seda peab ravima haiglas. Hemodialüüs on kõige tõhusam meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks.

Ravi

Vokanameti üleannustamise korral on mõistlik võtta kasutusele tavapärased toetavad meetmed, nt eemaldada imendumata materjal seedetraktist, kasutada kliinilist jälgimist ja alustada patsiendi kliinilise seisundi põhjal kliiniliste meetmete kasutamist. Hemodialüüs on kõige tõhusam meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks. 4-tunnise hemodialüüsi seansiga eemaldatai ebaolulisel määral kanagliflosiini. Eeldatavalt ei saa kanagliflosiini dialüüsida peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid. ATC kood: A10BD16.

Toimemehhanism

Vokanametis on ühendatud kaks erineva toimemehhanismiga ja üksteist täiendavat vere glükoosisaldust vähendavat ravimit, et parandada 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide vere glükoosisalduse kontrolli: kanagliflosiin on SGLT2 transporteri inhibiitor ja metformiinvesinikkloriid on biguaanide klassi kuuluv ühend.

KANAGLIFLOSIIN

Proksimaalsetes neerutorukestes ekspresseeritud SGLT2 transporter vastutab suurema osa torukese valendikust filtreerunud glükoosi reabsorptsiooni eest. Suhkurtõvega patsientidel on renaalne glükoosi reabsorptsioon suurenenud, mis võib soodustada püsivat suurenenud vere glükoosisaldust. Suukaudselt manustatav kanagliflosiin on aktiivne SGLT2 inhibiitor. SGLT2 inhibeerimisel vähendab kanagliflosiin filtreeritud glükoosi reabsorptsiooni ja langetab renaalset läve glükoosi jaoks (RT_G). Sellega suurendab kanagliflosiin UGE-d, vähendades selle insuliinist sõltumatu mehhanismiga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel plasma glükoosisaldust. Glükoosi suurenenud eritumine uriiniga SGLT2 inhibeerimisel põhjustab ka osmootset diureesi ja diureetiline toime viib süstoolse vererõhu languseni; glükoosi suurenenud eritumine uriiniga põhjustab kaloreid kaotust ja seetõttu kehakaalu langust, nagu on näidatud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide uuringutes.

Kanagliflosiini toime suurendada glükoosi eritumist uriiniga, mis otseselt vähendab plasma glükoosisaldust, ei sõltu insuliinist. Kliinilistes uuringutes kanagliflosiiniga on täheldatud homöostaasi mudeliga hinnatava beetarakkude talitluse (HOMA beeta-rakud) paranemist ja paranenud beetarakkude insuliini sekretsiooni vastusena toidusegu manustamise testile.

III faasi uuringutes andis 300 mg kanagliflosiini manustamine üks kord ööpäevas enne sööki suurema postprandiaalse glükoosi vähenemise kui 100 mg annus üks kord ööpäevas. 300 mg kanagliflosiini toime võib osaliselt olla põhjustatud intestinaalse SGLT1 (oluline intestinaalne glükoosi transporter) lokaalsest inhibeerimisest seoses kanagliflosiini mööduvate suurte kontsentratsioonidega soolevalendikus enne ravimi imendumist (kanagliflosiin on SGLT1 transporteri nõrk inhibiitor). Uuringud ei ole näidanud kanagliflosiini puhul glükoosi malabsorptsiooni.

METFORMIIN

Metformiin on vere glükoosisaldust vähendava toimega biguaanid, mis vähendab nii tühja kõhu kui ka söögijärgset plasma glükoosisaldust. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ega põhjusta seega hüpotükeemiat.

Metformiinil on kolm erinevat toimemehhanismi:

- maksa glükoositootmise vähendamine glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise kaudu;

- suurendades lihastes insuliinitundlikkuse paraneb perifeerse glükoosi omastamine ja utiliseerimine;
- glükoosi soolest imendumise pikendamine.

Metformiin stimuleerib glükogeeni süntetaasi kaudu rakusisest glükogeeni sünteesi. Metformiin suurendab rakumembraani glükoosi transporterite GLUT-1 ja GLUT-4 transpordivõimet.

Inimese puhul on metformiinil sõltumatult oma antiglükeemilisest toimest soodne mõju lipiidide ainevahetusele. Seda on näidatud terapeutiliste annuste juures kontrollitud keskmise või pika kestusega kliinilistes uuringutes: metformiin vähendas üldkolesterooli, LDL-C ja triglütseriidide sisaldust.

Kanaglifloosiini farmakodünaamilised omadused

Pärast kanaglifloosiini suukaudsete üksik- ja korduvannuste manustamist 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele täheldati annusest sõltuvat RT_G vähenemist ja UGE suurenemist. 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel täheldati I faasi uuringutes 300 mg ööpäevase annusega RT_G algväärtusest 13 mmol/l 24-tunnise keskmise RT_G supressiooni umbes 4...5 mmol/l, mis viitab ravist indutseeritud hüpoglükeemia väiksele riskile. RT_G vähenemine põhjustas 1. faasi uuringutes glükoosi suurenenud eritumist uriiniga vahemikus 77...119 g ööpäevas 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, keda raviti 100 mg või 300 mg (üks kord päevas) kanaglifloosiiniga; täheldatud UGE tähendab 308...476 kcal kaotust ööpäevas. RT_G vähenemine ja UGE suurenemine oli 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel 26-nädalase annustamisperioodi jooksul püsiv. Täheldati mõõdukat ööpäevase uriinikoguse suurenemist (üldiselt < 400...500 ml), mis vähenes mõne annustamispäeva jooksul. Kanaglifloosiin suurendas põgusalt kusihaape eritumist uriiniga (19% suurenemine võrreldes esialgsega 1. päeval, mis seejärel vähenes 6%-ni 2. päeval ja 1%-ni 13. päeval). Sellega kaasnes seerumi kusihaape kontsentratsiooni püsiv vähenemine umbes 20% võrra.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kanaglifloosiini ja metformiini koosmanustamist on uuritud 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle haigus ei ole piisavalt kontrollitud kas ainult metformiini või vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite kombinatsiooni abil.

Vokanametiga ei ole läbi viidud kliinilise tõhususe uuringuid. Siiski on tervetel katseisikutel näidatud Vokanameti ning kanaglifloosiini ja metformiini koosmanustatud üksiktablettide bioekvivalentsust.

KANAGLIFLOSIIN

Kokku osales 10 285 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti üheksas topeltpimedas kontrollitud kliinilises efektiivsuse ja ohutuse uuringus kanaglifloosiini toime hindamiseks glükeemilisele kontrollile, sh 5151 patsienti, kes said kanaglifloosiini ja metformiini kombinatsioonravi. Rassiline jaotus: 72% valgenahalised, 16% Aasia päritolu, 4% mustanahalised ja 8% muud rühmad. 16% patsientidest oli Ladina-Ameerika päritolu. Umbes 58% patsientidest olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 59,6 aastat (vahemik 21...96 aastat), neist 3082 patsienti olid ≥ 65 -aastased ja 510 patsienti ≥ 75 -aastased. 58% patsientidest oli kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m².

Platseebokontrolliga uuringud

Kanaglifloosiini uuriti monoterapiana, kaksikravina koos metformiiniga, kaksikravina koos sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja pioglitasoniga ning täiendava ravina insuliinile (tabel 3). Üldiselt põhjustas kanaglifloosiin võrreldes platseeboga kliiniliselt ja statistiliselt olulisi ($p < 0,001$) tulemusi glükeemilises kontrollis, sealhulgas glükosüülitatud hemoglobiini (HbA_{1c}) sisalduses, patsientide protsendis, kes saavutas $HbA_{1c} < 7\%$, tühja kõhu plasma glükoosisisalduses (FPG) muutuse võrreldes esialgsega ja glükoosisisalduses 2 tundi pärast sööki (PPG). Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu langust võrreldes platseeboga.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused platseebokontrollitud kliinilistest uuringutest^a

Kaksikravi koos metformiiniga (26 nädalat)			
	Kanaglifloosin + metformiin		Platseebo + metformiin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,94	7,95	7,96
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,79	-0,94	-0,17
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	45,5	57,8	29,8
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	88,7	85,4	86,7
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-3,7	-4,2	-1,2
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/Ac
Kolmikravi koos metformiini ja sulfonüüluureaga (26 nädalat)			
	Kanaglifloosin + metformiin ja sulfonüüluurea		Platseebo + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,13	8,13	8,12
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,85	-1,06	-0,13
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	93,5	93,5	90,8
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,1	-2,6	-0,7
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Täiendav ravi koos insuliiniga^d (18 nädalat)			
	Kanaglifloosin + insuliin		Platseebo + insuliin (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,33	8,27	8,20
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,63	-0,72	0,01
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	96,9	96,7	97,7
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-1,8	-2,3	0,1

Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c
-----------------------------------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi

^b $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

^c Ei kohaldata.

^d Kanaglifloosin täiendava ravina insuliinile (koos muude vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega või ilma nendeta).

Peale ülaltoodud uuringute olid glükeemilise efektiivsuse tulemused, mida täheldati 18-nädalases kaksikravi alluuringus sulfonüüluureaga ning 26-nädalases kolmikravi uuringus metformiini ja pioglitazoniga, üldiselt võrreldavad nendega, mida täheldati teistes uuringutes.

Eriuuringus näidati, et kaks korda ööpäevas koos metformiiniga kaksikravina manustatud 50 mg ja 150 mg kanaglifloosini andis võrreldes platseeboga kliiniliselt ja statistiliselt olulised tulemused glükeemilises kontrollis, mille hulka kuulus ka HbA_{1c} patsientide protsendis, kes saavutas < 7% HbA_{1c}, muutuses algtaseme FPG-st ja kehakaalu languses nagu on näidatud tabelis 4.

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga kaks korda ööpäevas manustatud kanaglifloosini kliinilisest uuringust^a

	Kanaglifloosin		Platseebo (N = 93)
	50 mg kaks korda ööpäevas (N = 93)	150 mg kaks korda ööpäevas (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,63	7,53	7,66
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,45	-0,61	-0,01
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	90,59	90,44	90,37
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,8	-3,2	-0,6
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus.

^b $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

^c Ei kohaldata.

^d $p = 0,013$ võrreldes platseeboga.

Aktiivse kontrolliga uuringud

Kanaglifloosini võrreldi glimepiriidiga kaksikravivis koos metformiiniga ning sitagliptiiniga kolmikravivis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (tabel 5). 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) kaksikravina koos metformiiniga põhjustas sarnase HbA_{1c} vähenemise võrreldes algse väärtusega ja 300 mg põhjustas parema ($p < 0,05$) HbA_{1c} vähenemise võrreldes glimepiriidiga, näidates sellega mittehalvemust. Väiksemal hulgal patsientidel, keda raviti 100 mg kanaglifloosini annusega (üks kord ööpäevas; 5,6%) ja 300 mg kanaglifloosini annusega (üks kord ööpäevas; 4,9%), esines vähemalt üks hüpoglükeemia episood/juht 52-nädalase ravi jooksul võrreldes glimepiriidiga ravitud rühmaga (34,2%). Uuringus, mis võrdles 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) 100 mg sitagliptiiniga kolmikravivis koos metformiini ja sulfonüüluureaga, näitas kanaglifloosin mittehalvemust ($p < 0,05$) ja paremust ($p < 0,05$) HbA_{1c} vähenemise osas võrreldes sitagliptiiniga. Hüpoglükeemia episoodide/juhte 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) ja 100 mg sitagliptiini annuse korral oli vastavalt 40,7% ja 43,2%. Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu olulist langust võrreldes nii glimepiriidi kui ka sitagliptiiniga.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused aktiivse kontrolliga kliinilistest uuringutest^a

Võrdlus glimepiriidiga kaksikravis koos metformiiniga (52 nädalat)			
	Kanaglifloosiin + metformiin		Glimepiriid (tiitritud) + metformiin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,78	7,79	7,83
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,82	-0,93	-0,81
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c < 7%	53,6	60,1	55,8
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	86,8	86,6	86,6
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-4,2	-4,7	1,0
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Võrdlus sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (52 nädalat)			
	Kanaglifloosiini 300 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 377)		Sitagliptiini 100 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 378)
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,12		8,13
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-1,03		-0,66
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c < 7%	47,6		35,3
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	87,6		89,6
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,5		0,3
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi.

^b p < 0,05.

^c Ei kohaldata.

^d p < 0,001.

Patsientide erirühmad

Kahes uuringus, mis viidi läbi patsientide erirühmades (eakad patsiendid ja suure kardiovaskulaarse riskiga patsiendid), lisati kanaglifloosiin patsientide olemasolevale diabeedi püsiravile (dieet, monoterapia või kombinatsioonravi).

Eakad patsiendid

Kokku 714 patsienti vanuses ≥ 55 kuni ≤ 80 aastat (227 patsienti vanuses 65 kuni < 75 ja 46 patsienti vanuses 75 kuni ≤ 80 aastat), kelle vere glükoosisisalduse kontroll oli suhkurtõve raviga (veresuhkrusisaldust vähendavad ravimid ja/või dieet ja füüsiline koormus) ebaadekvaatne, osales 26 nädala jooksul topeltpeetud platseebokontrollitud uuringus. Statistiliselt olulisi (p < 0,001) muutusi võrreldes algse HbA_{1c} väärtusega -0,57% ja -0,70% võrreldes platseeboga täheldati vastavalt 100 mg (üks kord ööpäevas) ja 300 mg (üks kord ööpäevas) annuse puhul (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Tühja kõhu plasma glükoosisaldus

Neljas platseebokontrollitud uuringus põhjustas ravi kanaglifloosiniga monoterapiiana või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga esialgse FPG keskmisi muutusi võrreldes platseeboga $-1,2$ mmol/l kuni $-1,9$ mmol/l 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul ja $-1,9$ mmol/l kuni $-2,4$ mmol/l 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul. Need vähenemised püsisid raviperioodi jooksul ja peaaegu maksimaalsena pärast esimest ravipäeva.

Postprandiaalne glükoos

Kasutades toidusegu manustamise testi, põhjustas ravi kanaglifloosiniga monoterapiiana või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga postprandiaalse glükoosisalduse (PPG) vähenemist esialgsest väärtusest võrreldes platseeboga $-1,5$ mmol/l kuni $-2,7$ mmol/l 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul ja $-2,1$ mmol/l kuni $-3,5$ mmol/l 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul söögieelse glükoosikontsentratsiooni vähenemise ning postprandiaalse glükoosi liikumise vähenemise tõttu.

Kehakaal

Kanaglifloosini 100 mg ja 300 mg (üks kord ööpäevas) annused monoterapiiana ning kaksik- või kolmikravina põhjustas 26. nädalal võrreldes platseeboga statistiliselt olulist protsentuaalset kehakaalu langust. Kahes 52-nädalases aktiivse kontrolliga uuringus, mis võrdlesid kanaglifloosini glimepiriidi ja sitagliptiiniga, oli püsiv ja statistiliselt oluline keskmine protsentuaalne kehakaalu langus kanaglifloosiniga täiendava ravina metformiinile $-4,2\%$ 100 mg kanaglifloosini ja $-4,7\%$ 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes glimepiriidi ja metformiini kombinatsiooniga (1,0%) ning $-2,5\%$ 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga võrreldes sitagliptiiniga kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga (0,3%).

Aktiivse kontrolliga kaksikravi uuringus metformiiniga patsientide alarühmas (N = 208), kellele tehti kahekordse energiaga densitomeetria (DXA) ja kõhu kompuutertomograafia (KT) uuring keha koostise uurimiseks, näidati, et umbes kaks kolmandikku kehakaalu langusest kanaglifloosini toimel oli põhjustatud rasvkoe kaotusest, mille korral kaotati samas koguses vistseraalset ja abdominaalset nahaalust rasva. Kakssada üksteist (211) patsienti eakate patsientide kliinilisest uuringust osales keha koostise alluuringus, kus kasutati DXA keha koostise analüüsi. See näitas, et umbes kaks kolmandikku kehakaalu kaotusest kanaglifloosini tõttu võrreldes platseeboga oli põhjustatud rasvkoe kaotusest. Olulisi muutusi luutiheduses trabekulaarses ja kortikaalses piirkonnas ei esinenud.

Kardiovaskulaarne ohutus

II ja III faasi kliinilistes uuringutes, milles osales 9632 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, sealhulgas 4327 (44,9%) kardiovaskulaarse haiguse või kardiovaskulaarse haiguse suure riskiga patsienti, kes osalevad käimasolevas kardiovaskulaarses uuringus, viidi läbi peamiste kardiovaskulaarsete sündmuste varem kindlaksmääratud vahepealne metaanalüüs. Kombineeritud esmase tulemusnäitaja (aeg kardiovaskulaarse surma sündmuseni, mittefataalse insuldi, mittefataalse müokardiinfarkti ja hospitaliseerimist nõudva ebastabiilse stenokardiani) riskisuhe kanaglifloosini jaoks (mõlemad annused ühendatud) võrreldes võrdlusravimite ja platseeboga oli 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); seetõttu ei esinenud tõendeid kardiovaskulaarse riski suurenemise kohta kanaglifloosini manustamisel võrreldes võrdlusravimitega. 100 mg ja 300 mg annuste (üks kord ööpäevas) riskisuhted olid sarnased.

Vererõhk

Neljas 26-nädalases platseebokontrollitud uuringus (N = 2313) põhjustas ravi 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiniga keskmist süstoolse vererõhu langust vastavalt $-3,9$ mmHg ja $-5,3$ mmHg võrreldes platseeboga ($-0,1$ mmHg). Väiksem oli mõju diastoolsele vererõhule, mille osas olid 100 mg (üks kord ööpäevas) ja 300 mg (üks kord ööpäevas) kanaglifloosini puhul keskmised muutused vastavalt $-2,1$ mmHg ja $-2,5$ mmHg võrreldes platseeboga ($-0,3$ mmHg). Südame löögisageduses ei esinenud olulist muutust.

Patsiendid, kelle esialgne HbA_{1c} oli > 10 kuni ≤ 12%

Esialgse HbA_{1c} näitajatega > 10 kuni ≤ 12% patsientide alluuring kanaglifloosiini monoterapiaga andis tulemuseks HbA_{1c} vähenemise (ei ole kohandatud platseebo suhtes) võrreldes esialgse väärtusega -2,13% 100 mg kanaglifloosiini ja -2,56% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul.

METFORMIIN

Prospektiivses randomiseeritud (UKPDS) uuringus on tõestatud selle pikaajaline intensiivne vere glükoosisisaldust kontrolliv mõju 2. tüüpi diabeedi puhul. Pärast dieedi ebaõnnestumist metformiini saanud ülekaaluliste patsientide tulemuste analüüsis näidati:

- kõikide diabeediga seotud tüsistuste absoluutse riski märkimisväärset vähenemist metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,0023$) ning sulfonüüluurea kombinatsiooni ja insuliini monoterapiaga rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0034$;
- kõikide diabeedist tingitud surmajuhtude absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiini rühmas 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,017$;
- üldsuremuse absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiini rühmas 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieediga (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,011$) ning sulfonüüluurea kombinatsiooni ja insuliini monoterapiaga rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,021$).
- müokardiinfarkti absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiini rühmas 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi rühmas 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Vokanametiga läbi viidud uuringute tulemusi laste ühe või mitme alarühma kohta 2. tüüpi suhkurtõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

VOKANAMET

Tervetel katseisikutel läbi viidud bioekvivalentsuse uuringutes näidati, et Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg ja 150 mg/1000 mg kombinatsioonitabeltid on bioekvivalentsed kanaglifloosiini ja metformiini vastavaid annuseid sisaldavate eraldi tablettide samaaegse manustamisega.

Vokanameti 150 mg/1000 mg annuste manustamine koos toiduga ei muutnud kanaglifloosiini üldist ekspositsiooni. Metformiini AUC ei muutunud. Samas vähenes toiduga manustamisel metformiini keskmine plasma tippkontsentratsioon 16% võrra. Söömise korral täheldati mõlema komponendi puhul plasma tippkontsentratsiooni saabumise hilinemist (2 tundi kanaglifloosiini ja 1 tund metformiini puhul). Antud muutused ei ole ilmselt kliiniliselt olulised. Et metformiini soovitataks manustada koos toiduga, et vähendada seedetraktiga seotud kõrvaltoimete esinemist, soovitataks Vokanameti võtta koos toiduga, et vähendada metformiiniga seotud seedehäireid.

KANAGLIFLOSIIN

Kanaglifloosiini farmakokineetika on olemuselt samasugune tervetel isikutel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Pärast suukaudsete 100 mg ja 300 mg üksikannuse manustamist tervetele katseisikutele imendus kanaglifloosiin kiiresti maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max} mediaan) saavutamisega 1...2 tundi pärast annustamist. Kanaglifloosiini plasma C_{max} ja AUC suurenesid annusega proportsionaalselt vahemikus 50...300 mg. Näiv terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) (väljendatuna keskmine ± standardhälve) oli $10,6 \pm 2,13$ tundi ja $13,1 \pm 3,28$ tundi vastavalt 100 mg ja 300 mg annuse puhul. Kanaglifloosiini 100...300 mg manustamisel üks kord ööpäevas saavutati tasakaalukontsentratsioon 4...5 päeva jooksul. Kanaglifloosiini farmakokineetika ei sõltu ajast ja see akumuleerus plasmas kuni 36% pärast 100 mg ja 300 mg korduvannuseid.

Imendumine

Kanaglifloosiini keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on umbes 65%. Suure rasvasisaldusega toidu manustamine koos kanaglifloosiiniga ei mõjutanud kanaglifloosiini farmakokineetikat, mistõttu kanaglifloosiini võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Kanaglifloosiini keskmine jaotusruumala tasakaaluseisundis pärast ühekordset intravenooset infusiooni tervetele vabatahtlikele oli 119 liitrit, mis viitab ulatuslikule jaotumisele kudedes. Kanaglifloosiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega (99%), peamiselt albumiiniga. Valkudega seondumine ei sõltu kanaglifloosiini plasmakontsentratsioonist. Valkudega seondumine ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel muutunud.

Biotransformatsioon

O-glükuroonimine on kanaglifloosiini peamine metaboolne eritumistee. Kanaglifloosiin glükuroonitakse UGT1A9 ja UGT2B4 poolt kaheks inaktiivseks *O*-glükuroniidmetaboliidiks. Kanaglifloosiini CYP3A4 poolt vahendatud (oksüdatiivne) metabolism on inimestel minimaalne (umbes 7%).

In vitro uuringutes ei inhibeerinud kanaglifloosiin suuremates annustes kui terapeutilised annused tsütokroom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 või CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 isoensüüme, samuti ei indutseerinud CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 isoensüüme. *In vivo* ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid CYP3A4-le (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast suukaudse [¹⁴C]kanaglifloosiini üksikannuse manustamist tervetele isikutele leiti 41,5%, 7,0% ja 3,2% manustatud radioaktiivsest annusest väljaheitest vastavalt kanaglifloosiini, hüdroksüülmetaboliidi ja *O*-glükuroniidmetaboliidina. Kanaglifloosiini enterohepaatiline ringe oli ebaoluline.

Umbes 33% manustatud radioaktiivsest annusest eritus uriiniga peamiselt *O*-glükuroniidmetaboliitidena (30,5%). Alla 1% annusest eritus muutumatu kanaglifloosiinina uriinis. 100 mg ja 300 mg annuse renaalne kliirens oli vahemikus 1,30...1,55 ml/min.

Kanaglifloosiin on väikese kliirensiga aine, selle keskmine süsteemne kliirens tervetel isikutel pärast intravenooset manustamist on 192 ml/min.

Omadused eripopulatsioonides

Neerukahjustusega patsiendid

Avatud üksikannuse uuringus hinnati kanaglifloosiini 200 mg annuse farmakokineetikat erineva neerukahjustuse astmega osalejatel (klassifitseeritud, kasutades CrCl Cockrofti-Gaulti valemit) võrreldes tervete isikutega. Uuring hõlmas 8 normaalse neerutalitlusega (CrCl \geq 80 ml/min) isikut, 8 kerge neerukahjustusega (CrCl 50 kuni < 80 ml/min) isikut, 8 mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30 kuni < 50 ml/min) isikut, 8 raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) isikut ja 8 ESRD-ga hemolüüsi saavat isikut.

Kanaglifloosiini C_{max} oli mõõdukalt suurenenud 13%, 29% ja 29% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkuse korral, kuid mitte hemodialüüsi saavatel osalejatel. Võrreldes tervete isikutega oli kanaglifloosiini AUC suurenenud umbes 17%, 63% ja 50% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse korral, kuid see oli samasugune ESRD-ga osalejatel ning tervetel isikutel.

Hemodialüüs eemaldas kanaglifloosiini ebaolulisel määral.

Maksakahjustusega patsiendid

Võrreldes normaalse maksatalitlusega patsientidega olid C_{\max} -i ja AUC_{∞} geomeetrised keskmised suhted pärast 300 mg kanaglifloosiini üksikannuse manustamist vastavalt 107% ja 110% Child-Pugh' klassi A (kerge maksakahjustus) kuuluvatel isikutel ning vastavalt 96% ja 111% Child-Pugh' klassi B (mõõdukas maksakahjustus) kuuluvatel isikutel.

Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel puudus vanusel kliiniliselt oluline mõju kanaglifloosiini farmakokineetikale (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Lastel ei ole kanaglifloosiini farmakokineetikat iseloomustavaid uuringuid läbi viidud.

Omadused teistes eripopulatsioonides

Farmakogeneetika

Nii UGT1A9 kui ka UGT2B4 on geneetilise polümorfismi subjektid. Kliiniliste andmete koondanalüüsis täheldati kanaglifloosiini AUC suurenemist (26% ja 18%) isikutel, kellel esines vastavalt UGT1A9*1/*3 alleel ja UGT2B4*2/*2 alleel. Seda kanaglifloosiini ekspositsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Toime homosügootidel (UGT1A9*3/*3, esinemissagedus $< 0,1\%$) on tõenäoliselt tugevam, kuid seda ei ole uuritud.

Soo, rassi/rahvuse või kehamassiindeksi alusel puudus neil omadustel kliiniliselt oluline mõju kanaglifloosiini farmakokineetikale.

METFORMIIN

Imendumine

Pärast metformiinvesinikkloriidi suukaudse tableti võtmist saabus C_{\max} ligikaudu 2,5 tunni jooksul (T_{\max}). 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi tableti absoluutne biosaadavus on tervetel isikutel ligikaudu 50...60%. Suukaudset annusest leiti 20...30% väljaheitest mitteimendunud ravimi fraktsioonina.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne.

Metformiini soovitatavate annuste ja annustamisskeemide puhul saabub plasma tasakaalukontsentratsioon 24...48 tunni jooksul, olles tavaliselt vähem kui 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini C_{\max} isegi maksimaalsete annuste juures 5 $\mu\text{g/ml}$.

Toit vähendab metformiini imendumise ulatust ja lükkab seda natuke edasi. Pärast 850 mg tableti suukaudset manustamist täheldati 40% madalamat plasma tippkontsentratsiooni, AUC vähenemist 25% võrra ja plasma tippkontsentratsiooni saabumise aja pikenemist 35 minuti võrra. Antud leidude kliiniline olulisus ei ole teada.

Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on minimaalne. Metformiin jaotub erütrotsüütidesse.

Tippkontsentratsioon veres on väiksem kui plasmas ja need esinevad ligikaudu samal ajal. Punased vereliblel on ilmselt teiseseks jaotumise kohaks. Keskmine V_d jäi vahemikku 63...276 liitrit.

Biotransformatsioon

Metformiin eritatakse muutumatul kujul uriini kaudu. Inimestel ei ole tuvastatud metaboliitide teket.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis viitab sellele, et metformiinvesinikkloriid eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel. Pärast suukaudset manustamist on näiv terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi.

Neerupuudulikkuse korral väheneb renaalne kliirens proportsionaalselt kreatiini kliirensiga. Seetõttu pikeneb eritumise poolväärtusaeg, mis viib metformiini plasmakontsentratsiooni suurenemiseni.

Lapsed

Ühe annusega uuring: pärast metformiinvesinikkloriidi 500 mg ühekordsete annuste manustamist oli laste farmakokineetiline profiil sarnane tervete täiskasvanute omaga.

Mitme annusega uuring: andmed piirduvad ühe uuringuga. Pärast korduvat 500 mg kaks korda ööpäevas manustamist lastele 7 päeva jooksul vähenesid plasma C_{max} ja AUC_{0-t} võrreldes täiskasvanud diabeetikutega, kes said korduvalt 500 mg kaks korda ööpäevas annuseid 14 päeva jooksul), vastavalt ligikaudu 33% ja 40%. Et annus tiitritakse individuaalselt veresuhkru kontrolli põhjal, on selle teabe kliiniline olulisus piiratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kanaglifloosin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kanaglifloosiinil ei olnud toimeid fertiilsusele ja varasele embrüonaalsele arengule rottidel annustes, mis kuni 19 korda ületasid maksimaalse soovitatava annuse inimesele (MRHD).

Loote arengu uuringutes rottidel täheldati metatarsaalsete luude luustumise hilinemist plasmakontsentratsiooni juures, mis oli 73 ja 19 korda suurem kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid. Ei ole teada, kas luustumise hilinemist saab panna kanaglifloosiini toime arvele kaltsiumi homöostaasile, mida on täheldatud täiskasvanud rottidel.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus põhjustas emasloomadele manustatud kanaglifloosin (manustatuna 6. gestatsioonipäevast kuni 20. laktatsioonipäevani) väiksemat kehakaalu isastel ja emastel järglastel emasloomale toksiliste annuste (> 30 mg/kg päevas) juures (plasmakontsentratsioonid ületasid $\geq 5,9$ korda plasmakontsentratsioonid inimestel maksimaalse soovitatava annuse korral). Emaslooma toksilisus piirdus kaalutõusu pidurdumisega.

Noorrottide uuringus, kellele manustati kanaglifloosiini 1. kuni 90. postnataalsel päeval, ei ilmnenu suurenenud tundlikkust võrreldes täiskasvanud rottidel täheldatud toimetega. Kuid neeruvaagna laienemist tuvastati täheldatava toimeteta annuse plasmakontsentratsioonide juures, mis olid 2,4 ja 0,6 korda suuremad kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid. See ei olnud täielikult pöörduv umbes 1-kuulise taastumisperioodi jooksul. Püsivaid leide noorrottide neerudes võib tõenäoliselt seostada roti arenevate neerude vähenenud võimega tulla toime kanaglifloosiinist põhjustatud uriinihulga suurenemisega, sest roti neerude funktsionaalne küpsemine kestab kuni 6. elunädalani.

Kanaglifloosin ei suurendanud isas- ja emashiirtel kasvajate esinemissagedust 2-aastases uuringus annustega 10, 30 ja 100 mg/kg. Suurim annus 100 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel kuni 14 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Kanaglifloosin suurendas testikulaarse Leydigi rakkude kasvaja esinemissagedust isastel rottidel kõikides testitud annustes (10, 30 ja 100 mg/kg); väiksem annus 10 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel umbes 1,5 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Suuremad kanaglifloosiini annused (100 mg/kg) suurendasid isastel ja emastel rottidel feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate esinemissagedust. AUC ekspositsiooni alusel on

30 mg/kg päevas feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate korral umbes 4,5 korda suurem kui ekspositsioon ööpäevase kliinilise annuse 300 mg korral. Prekliiniliste ja kliiniliste mehhanistlike uuringute alusel peetakse Leydigi rakkude kasvajaid, neeru tubulaarseid kasvajaid ja feokromotsütoome rottidele spetsiifiliseks. Kanaglifloosinist indutseeritud neerutorukeste kasvajad ja feokromotsütoomid rottidel näivad olevat põhjustatud süsivesikute malabsorptsioonist kanaglifloosiini intestinaalset SGLT1 inhibeeriva toime tõttu rottide sooles; mehhanistlikud kliinilised uuringud ei ole näidanud süsivesikute malabsorptsiooni inimestel kanaglifloosiini annuste korral, mis kuni 2 korda ületavad inimestele soovitatava kliinilise annuse. Leydigi rakkude kasvajad on seotud luteiniseeriva hormooni (LH) sisalduse suurenemisega, mis on rottidel teadaolev Leydigi rakkude kasvajate tekemehhanism. 12-nädalases kliinilises uuringus ei suurenenud kanaglifloosiniga ravitud meespatsientidel stimuleerimata luteiniseeriva hormooni sisaldus.

Metformiin

Konventsionaalsed ohutuse, farmakoloogia, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja viljakuse prekliiniliste uuringute andmed ei ole näidanud erilist kahjulikku toimet inimesele.

Keskkonnariski hindamine: Vokanameti toimeainete kanaglifloosiini ega metformiini kliinilise kasutamisega ei kaasne mingit mõju keskkonnale.

Kanaglifloosin/metformiin

Roti embrüonaalse ja lootelise arengu uuringus põhjustas ainult metformiin (300 mg/kg ööpäevas) luustumise puudumist/ebatäielikkust, samas kui ainult kanaglifloosiinil (60 mg/kg ööpäevas) toimed puudusid. Kui kanaglifloosiini/metformiini manustati annuses 60/300 mg/kg ööpäevas (ekspositsioonitasemed olid vastavalt 11 ja 13 korda suuremad kui 300/2000 mg kanaglifloosiini ja metformiini kliiniline ekspositsioon), olid toimed rohkem väljendunud kui ainult metformiini kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

150 mg/850 mg:
Makrogool (3350)
Polüvinüülalkohol
Talk
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudel lastekindla korki, isoleeriva katte ja kuivatusainega. Pudelites on 20 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendi suurused:

1 x 20 õhukese polümeerikattega tabletti.

1 x 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

180 (3 x 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/918/007 (20 tabletti)

EU/1/14/918/008 (60 tabletti)

EU/1/14/918/009 (180 tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23 aprill 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vokanamet 150 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab kanaglifloosinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanaglifloosiinile ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tablett on toimeainet kiiresti vabastav, õhukese polümeerikattega, lilla, kapslikujuline, 22 mm pikk, mille ühel küljel on pimetrükk „CM” ja teisel küljel „611”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vokanamet on näidustatud koos dieedi ja füüsilise koormusega 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud 18-aastastele ja vanematele patsientidele vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks:

- patsientidel, kelle puhul metformiini maksimaalselt talutavad annused ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli;
- patsientidel, kes tarvitavad metformiini maksimaalselt talutavaid annuseid koos teise vere glükoosisisaldust vähendava ravimiga, sh insuliin, ja need ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli (vt lõikudest 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid erinevate täiendavate ravimite kohta).
- patsientidel, kes juba tarvitavad kanaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooni eraldi tablettidena.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Vokanameti vere glükoosisisaldust vähendav annus tuleb individualiseerida, põhinedes patsiendi hetkel kasutuseloleval ravil, tõhususel ja talutavusel, kasutades soovitatud ööpäevaseid annuseid 100 mg või 300 mg ja annus ei tohi ületada metformiini suukaudseid maksimaalseid soovitatavaid ööpäevaseid annuseid.

Patsiendid, kellel metformiini maksimaalne talutav annus ei taga piisavat kontrolli

Patsiendid, kellel metformiini ei taga piisavat kontrolli, peaks Vokanameti soovitatav algannus sisaldama 50 mg kanaglifloosiini kaks korda ööpäevas ja lisaks juba tarvitav või lähim terapeutiliselt sobilik metformiini annus. Patsientidel, kes taluvad 50 mg kanaglifloosiini sisaldavat Vokanameti annust ja kes vajavad tõhusamat kontrolli vere glükoosisisalduse üle, võib Vokanameti sisalduva kanaglifloosiini kaks korda ööpäevas võetavat annust suurendada 150 mg-ni (vt allpool ja lõik 4.4).

Patsiendid, kes lähevad üle kanaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettidelt

Patsientidel, kes lähevad üle kanaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettidelt, peaks Vokanametis sisalduv kanaglifloosiini ja metformiini ööpäevane koguanus olema sama suur nagu varem või lähim terapeutiliselt sobilik metformiini annus.

Enne Vokanametile üleminekut tuleb kaaluda kanaglifloosiini annuse tiitrimist (lisatakse metformiini optimaalsele annusele).

Patsientidel, kes taluvad 50 mg kanaglifloosiini sisaldavat Vokanameti annust ja kes vajavad tõhusamat kontrolli vere glükoosisisalduse üle, võib kaaluda Vokanametis oleva kanaglifloosiini annuse suurendamist 150 mg-ni.

Ettevaatlik tuleb olla, kui 50 mg kanaglifloosiini sisaldava Vokanameti annust suurendatakse 150 mg-ni patsientidel vanuses ≥ 75 aasta, teadaolevalt kardiovaskulaarse haigusega patsientidel või patsientidel, kellel kanaglifloosiiniga esile kutsutud diurees tekitab riski (vt lõik 4.4). Vähenenud vedelikumahuga patsientidel soovitatakse see seisund korrigeerida enne ravi alustamist Vokanametiga (vt lõik 4.4).

Kui kanaglifloosiini kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga (nt sulfonüüluurea), võib hüpoglükeemia riski vähendamiseks kaaluda insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksemat annust (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Et metformiin eritub osaliselt neerude kaudu ja eakatel patsientidel on neerutalitlus suure tõenäosusega halvenenud, peab vanuse kasvades olema Vokanameti kasutamisel ettevaatlik. Neerutalitluse regulaarne hindamine on vajalik metformiinist tingitud laktatsidoosi ennetamiseks, eriti eakatel patsientidel. Tuleb arvestada kanaglifloosiinist tingitud vedelikumahu vähenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Patsientidel, kellel glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) on 60 kuni < 90 ml/min/1,73 m² või kreatiiniini kliirens (CrCl) 60 kuni < 90 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Toimeaine metformiini tõttu ei tohi Vokanameti kasutada mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsiendid (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Toimeaine metformiini tõttu ei ole maksapuudulikkusega patsientidel Vokanameti kasutamine soovitatav (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Puuduvad kliinilised kogemused Vokanameti kasutamise kohta maksapuudulikkusega patsientidel.

Lapsed

Vokanameti ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

Vokanameti võetakse suukaudselt kaks korda ööpäevas söögi ajal, et vähendada metformiinist põhjustatud seedetrakti kõrvaltoimeid. Tabletid tuleb alla neelata tervelt.

Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta kohe, kui patsiendile meelde tuleb. Kui järgmise annuse võtmise aeg on lähedal, võib patsient jätta ununenud annuse vahele ja võtta ravimi järgmisel ettenähtud ajal.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes;
- diabeetiline ketoatsidoos, diabeetiline koomaeelne seisund;
- mõõdukas ja raske neerupuudulikkus (patsiendid, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl < 60 ml/min), (vt lõigud 4.2 ja 4.4);
- ägedad seisundid, mis võivad muuta neerutalitlust, näiteks dehüdratsioon, raske infektsioon, šokk (vt lõik 4.4);
- äge või krooniline koehüpoksiat põhjustav haigus, näiteks südame- või hingamispuudulikkus, hiljutine müokardiinfarkt, šokk;
- maksapuudulikkus, äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Vokanameti ei ole uuritud 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ja selle kasutamine ei ole seetõttu sellistel patsientidel soovitatav.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on harvaesinev, kuid raske (kiire ravi puudumisel suure suremusega) metaboolne tüsistus, mis võib tekkida metformiini kuhjumise tõttu. Metformiini tarvitavatel patsientidel on teatatud laktatsidoosi esinemisest peamiselt raske neerupuudulikkusega diabeetikutel. Laktatsidoosi esinemist on võimalik vähendada ja seda peaks tegema, hinnates ka muid kaasnevaid riskitegureid, nagu halvasti kontrollitud diabeet, ketoatsidoos, pikem paastumine, alkoholi liigtarvitamine, maksapuudulikkus ja kõik hüpoksiaga seotud seisundid.

Diagnoosimine

Kui esinevad mittespetsiifilised nähud, nagu lihaskrambid koos seedehäiretega, nt kõhuvalu ja tugev asteenia, peab arvestama laktatsidoosi riskiga.

Sellele võib järgneda atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, hüpotermia ja kooma. Diagnostilise väärtusega laboratoorsed leiud on vere pH langus, plasma laktaadisaldus > 5 mmol/l ning suurenenud anioonide vahe ja laktaadi/püruvaadi suhe. Metaboolse atsidoosi kahtluse korral peab kohe katkestama käimasoleva ravi ja patsiendi hospitaliseerima (vt lõik 4.9). Arstid peavad patsiente teavitama laktatsidoosi riskist ja sümptomitest.

Neerutalitlus

Et metformiin eritatakse neerude kaudu ja metformiini kuhjumine võib põhjustada laktatsidoosi, peab enne ravi alustamist ja edasi regulaarselt määrama eGFR-i või kreatiniini kliirensi väärtused:

- normaalse neerutalitlusega patsientidel vähemalt üks kord aastas;
- patsientidel, kelle kreatiniini kliirens (eGFR) on normaalväärtuse alumise piiri lähedal ja eakatel patsientidel vähemalt kaks kuni neli korda aastas.

Eakatel patsientidel on neerutalitluse halvenemine sage ja asümptomaatiline. Olukordades, kus neerutalitlus võib halveneda, peab olema eriti ettevaatlik; näiteks vererõhku alandava või diureetikumravi alustamisel ja kui alustatakse ravi mittesteroidse põletikuvastase ainega (MSPVA).

Joodi sisaldava kontrastaine manustamine

Radioloogilistes uuringutes kasutusel olevate joodi sisaldavate kontrastainete veenisisene manustamine võib viia neerupuudulikkuse tekkeni. See võib põhjustada metformiini kuhjumist, mis võib suurendada laktatsidoosi ohtu. Vokanameti tarvitamise peab katkestama enne uuringut või selle ajal. Ravi tohib uuesti alustada vähemalt 48 tunni möödumisel ja ainult siis, kui neerutalitlus on analüüside põhjal hinnatud normaalseks (vt lõik 4.5).

Operatsioonid

Et Vokanamet sisaldab metformiini, peab selle võtmise katkestama 48 tundi enne plaanilist operatsiooni, kus kasutatakse üld-, spinaal- või periduraalanesteesiast. Ravi tohib uuesti alustada, kui operatsioonist on möödunud vähemalt 48 tundi või kui toitmine toimub uuesti suu kaudu, ja ainult siis, kui normaalne neerutalitluse on kindlaks tehtud.

Kasutamine patsientidel, kellel esineb vedelikumahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete risk

Oma toimetehhanismi tõttu kanaglifloosin suurendades glükoosi eritumist uriiniga (UGE) indutseerib osmootset diureesi, mis võib vähendada intravaskulaarset mahtu ja langetada vererõhku (vt lõik 5.1). Kanaglifloosini kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon või hüpotensioon) sagenemist rohkem kanaglifloosini 300 mg annusega ja need esinesid sagedamini esimese kolme kuu jooksul (vt lõik 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel kanaglifloosinist põhjustatud vererõhu langus võib kujutada riski, näiteks patsiendid, kellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus, antihüpertensiivset ravi saavad patsiendid, kellel on anamneesis hüpotensioon, patsiendid, kes saavad diureetikume, või eakad patsiendid (≥ 65 -aastased) (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Vähenenud vedelikumahu tõttu täheldati tavaliselt väikest keskmist eGFR-i vähenemist esimese 6 nädala jooksul pärast ravi alustamist kanaglifloosiniga Patsientidel, kes on tundlikud ülalkirjeldatud suurema intravaskulaarse mahu vähenemise suhtes, täheldati mõnikord suuremat eGFR-i vähenemist ($> 30\%$), mis seejärel paranes ja nõudis harva ravi katkestamist kanaglifloosiniga (vt lõik 4.8).

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid vedelikumahu vähenemise sümptomitest. Kanaglifloosini ei soovitata lingudiureetikume saavatele patsientidele (vt lõik 4.5) või vähenenud vedelikumahuga, nt ägedast haigusest tingitud (nagu gastrointestinaalne haigus) patsientidele.

Kui Vokanameti saavatel patsientidel esinevad seisundid, mis võivad viia vedelikumahu vähenemisele (nagu mao-seedetrakti haigus), soovitatakse hoolikalt jälgida vedelikumahtu (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmised, laboratoorsed analüüsid, sealhulgas neerutalitluse testid) ja seerumi elektrolüüte. Patsientidel, kellel väheneb ravi ajal Vokanametiga veremaht, võib kaaluda ravi ajutist katkestamist kuni seisundi korrigeerimiseni. Katkestamisel tuleb kaaluda sagedasemat glükoosisisalduse jälgimist.

Diabeetiline ketoatsidoos

Harvadel juhtudel on teatatud diabeetilisest ketoatsidoosist (DKA) (sh eluohtlikud juhud) kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt SGLT2 inhibiitoritega (sh kanaglifloosin) ravitud patsientidel. Mitmetel juhtudel oli seisundi kliiniline pilt ebatüüpiline, veresuhkru väärtused olid tõusnud vaid mõõdukalt, jäädes alla 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei ole teada, kas DKA esinemise tõenäosus on suurem kanaglifloosini suuremate annuste kasutamisel.

Diabeetilise ketoatsidoosi riskiga tuleb arvestada, kui esinevad mittespetsiifilised sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, isutus, kõhuvalu, ülemäärane janu, hingamisraskused, segasus, ebatavaline väsimus või unisus. Patsiente, kellel tekivad sellised sümptomid, tuleb otsekohe ketoatsidoosi suhtes hinnata, vaatamata sellele, milline on veresuhkru tase.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või on diagnoositud DKA, tuleb kanaglifloosiniga ravi otsekohe peatada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes on hospitaliseeritud seoses suuremahulise kirurgilise operatsiooniga või akuutse tõsise haigestumisega. Mõlemal juhul võib patsiendi seisundi stabiliseerumisel ravi Vokanametiga taas jätkata.

Enne ravi alustamist Vokanametiga tuleb kaaluda patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mille tõttu patsiendil võib olla eelsoodumus ketoatsidoosi tekkeks.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk DKA tekkeks, sh väikese beetarakkude funktsionaalse reserviga patsiendid (sh II tüüpi diabeediga patsiendid, kellel on madal C-peptiidi tase või latentse autoimmuunse diabeediga täiskasvanud patsiendid (LADA) või pankreatiidi anamneesiga patsiendid), patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toitumist või tugevat dehüdratsiooni, patsiendid, kellel on vähendatud insuliini annuseid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haigestumise, kirurgilise sekkumise või alkoholi kuritarvitamise tõttu. Neil patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitoreid kasutada ettevaatusega.

SGLT2 inhibiitorravi taasalustamine patsientidel, kellel on varem esinenud DKA SGLT2 inhibiitori kasutamise ajal, ei ole soovitatav, välja arvatud juhul kui on selgunud ja kõrvaldatud muu soodustav tegur.

Kanaglifloosiini ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud I tüüpi diabeediga patsientidel ning seda ei tohi kasutada I tüüpi diabeediga patsientide raviks. Vähesed kliinilistest uuringutest saadud andmed on näidanud, et DKA esinemissagedus I tüüpi diabeediga patsientide seas, kes said ravi SGLT2 inhibiitoriga, oli sage.

Tõusnud hematokrit

Kanaglifloosiinraviga täheldati hematokriti tõusu (vt lõik 4.8), seetõttu on vajalik ettevaatus juba tõusnud hematokritiga patsientidel.

Eakad (> 65-aastased)

Eakatel patsientidel võib esineda vedelikumahu vähenemise suurem risk, neid ravitakse suurema tõenäosusega diureetikumidega ja neil võib esineda neerutalitluse kahjustus. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat teatati kanaglifloosiinraviga seoses vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suuremast esinemissagedusest. Veel teatati sellistel patsientidel suuremast eGFR-i vähenemisest (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Suguelundite seeninfektsioonid

Samalaadselt naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibeerimise mehhanismiga, mille puhul esineb suurenenud UGE, teatati kanaglifloosiini kliinilistes uuringutes vulvovaginaalsest kandidiaasist naistel ja balaniidist või balanopostiidist meestel (vt lõik 4.8). Infektsiooni teke oli tõenäolisem neil mees- ja naispatsientidel, kellel oli anamneesis suguelundite seeninfektsioonid. Balaniit või balanopostiit esines peamiselt ümberlõikamata meespatsientidel. Harvadel juhtudel teatati fimosist ja mõnikord tehti ümberlõikamine. Enamikku genitaalide seeninfektsioonidest raviti toopiliste seenevastaste ravimitega, mille oli välja kirjutanud tervishoiutöötaja või oli patsient ise ravinud, jätkates samal ajal ravi Vokanametiga.

Südamepuudulikkus

Kogemused *New York Heart Associationi* (NYHA) III klassi patsientidega on piiratud ja kogemused puuduvad kanaglifloosiini kliinilistest uuringutest NYHA IV klassi patsientidega.

Uriini laboratoorne hindamine

Oma toimemehhanismi tõttu on Vokanameti võtvatel patsientidel uriini glükoositest positiivne.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vokanametiga ei ole farmakokineetilisi ravimite koostoimete uuringuid läbi viidud. Samas on antud uuringuid läbi viidud toimeainetega (kanaglifloosiin ja metformiin) eraldi. Kanaglifloosiini (300 mg üks

kord päevas) ja metformiini (2000 mg üks kord päevas) koosmanustamisel ei olnud kliiniliselt olulist toimet kanaglifloosiini ega metformiini farmakokineetikale.

KANAGLIFLOSIIN

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Kanaglifloosiin võib tugevdada diureetikumide toimet ning suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Kanaglifloosiini ei soovitata kasutada lingudiureetikume tarvitavatel patsientidel.

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid

Insuliin ja insuliini sekretsiooni suurendavad ravimid, näiteks sulfonüüluuread, võivad põhjustada hüpotglükeemiat. Seetõttu võib hüpotglükeemia riski vähendamiseks vajalik olla insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimi väiksem annus Vokanametiga kombineerimisel (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

Muude ravimite mõju kanaglifloosiinile

Kanaglifloosiini metabolism toimub peamiselt glükuroniidkonjugatsiooni kaudu, mida vahendavad UDP glükuronosüültransferaas 1A9 (UGT1A9) ja 2B4 (UGT2B4). Kanaglifloosiini transpordib P-glükoproteiin (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP).

Ensüümi indutseerijad (nagu naistepuna ehk *Hypericum perforatum*, rifampitsiin, barbituraadid, fenütoiin, karbamasepiin, ritonaviir, efavirens) võivad suurendada kanaglifloosiini vähenenud plasmakontsentratsiooni. Pärast kanaglifloosiini manustamist koos rifampitsiiniga (erinevate aktiivsete transporterite ja ravimeid metaboliseerivate ensüümide indutseerija) täheldati kanaglifloosiini plasmakontsentratsiooni (kõveraalse pindala, AUC) ja maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) vähenemist vastavalt 51% ja 28% võrra. Kanaglifloosiini ekspositsiooni vähenemine võib vähendada efektiivsust.

Kui UGT-de ja transportvalkude kombineeritud indutseerijat tuleb manustada koos kanaglifloosiiniga, on kanaglifloosiinile tekkiva vastuse hindamiseks asjakohane vere glükoosisalduse kontrolli jälgimine. Kui UGT ensüümide indutseerijat tuleb manustada koos kanaglifloosiiniga, võib 150 mg kanaglifloosiini sisaldava kaks korda ööpäevas tarvitatava Vokanameti annuse suurendamist kaaluda patsientidel, kes juba taluvad annust 50 mg kanaglifloosiini kaks korda ööpäevas ja kes vajavad vere glükoosisalduse lisakontrolli (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kolestüramiin võib vähendada kanaglifloosiini plasmakontsentratsiooni. Kanaglifloosiini tuleb manustada vähemalt 1 tund enne või 4...6 tundi pärast sapphapete sekvestrante, et vähendada võimalikke häireid nende imendumises.

Koostoimete uuringud viitavad, et kanaglifloosiini farmakokineetikat ei mõjuta metformiin, hüdroklorotiasiid, suukaudsed kontratseptiivid (etinüülöstradiol ja levonorgestrool), tsüklosporiin ja/või probenetsiid.

Kanaglifloosiini mõju muudele ravimitele

Digoksiin

Kanaglifloosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul kombinatsioonis digoksiini 0,5 mg üksikannusega, millele järgnes annus 0,25 mg ööpäevas 6 päeva jooksul, põhjustas digoksiini AUC 20% suurenemise ja C_{max} -i 36% suurenemise. Selle põhjuseks oli tõenäoliselt P-gp inhibeerimine. On täheldatud, et kanaglifloosiin inhibeerib P-gp-d *in vitro*. Digoksiini või muid südameglükosiide (nt digitoksiin) võtvaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

Dabigatraan

Kanaglifloosiini (nõrk P-gp inhibiitor) koosmanustamise toimet dabigatraaneteksilaadile (P-gp substraat) ei ole uuritud. Et dabigatraani kontsentratsioonid võivad kanaglifloosiini juuresolekul suureneeda, tuleb jälgida veritsuse või aneemia sümptomeid, kui dabigatraani kombineeritakse kanaglifloosiiniga.

Simvastatiin

Kanaglifloosiini annus 300 mg üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul kombinatsioonis simvastatiini (CYP3A4 substraat) 40 mg üksikannusega põhjustas simvastatiini AUC 12% suurenemise ja C_{max} -i 9% suurenemise ning simvastatiinhappe AUC 18% ja C_{max} -i 26% suurenemise. Simvastatiini ja simvastatiinhappe plasmakontsentratsioonide suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Rinnavähi resistentsusvalgu inhibeerimist kanaglifloosiini poolt ei saa soolestiku tasandil välistada ja seetõttu võib tekkida suurenenud ekspositsioon ravimite korral, mida rinnavähi resistentsusvalk transpordib, näiteks teatud statiinid, nagu rosuvastatiin, ja mõned vähivastased ravimid.

Koostoimete uuringutes ei olnud kanaglifloosiinil püsikontsentratsioonide juures olulist toimet metformiini, suukaudsete kontratseptiivide (etinüülöstradiool ja levonorgestrel), glibenklamiidi, paratsetamooli, hüdroklorotiasiidi või varfariini farmakokineetikale.

Toimed ravimi-/laboratoorsetele analüüsidele

1,5-AG analüüs

Kanaglifloosiini kasutamisel võib uriiniga erituva glükoosikoguse suurenemine ekslikult vähendada 1,5-anhüdroglütsitooli (1,5-AG) sisaldust ja muuta 1,5-AG analüüsi glükeemiliseks kontrolliks ebausaldusväärseks. Seetõttu ei peaks Vokanameti kasutataval patsientidel kasutama 1,5-AG analüüsi glükeemiliseks kontrolliks. Rohkema teabe saamiseks on soovitatav pöörduda kasutatava 1,5-AG analüüsi tootja poole.

METFORMIIN

Mittesoovitavad kombinatsioonid

Alkohol

Et Vokanameti toimeaineks on metformiin (vt lõik 4.4), suurendab äge alkoholimürgistus laktatsidoosi tekke ohtu (eriti paastumise, alatoitumise või maksapuudulikkuse korral). Alkoholi ja alkoholi sisaldavate ravimite tarbimist tuleb vältida.

Joodi sisaldavad kontrastained

Radioloogiliste uuringute käigus joodi sisaldavate kontrastainete veenisise manustamine võib viia neerupuudulikkuseni, mille tagajärjel kuhjub metformiin ja suureneb laktatsidoosi tekke oht. Seetõttu peab Vokanameti tarvitamise katkestama enne uuringut või selle ajal. Ravi tohib uuesti alustada vähemalt 48 tunni möödumisel ja ainult siis, kui neerutalitlus on analüüside põhjal hinnatud normaalseks (vt lõik 4.4).

Katioonsed ravimid

Katioonsed ravimid, mis erituvad neerutorukeste kaudu (nt tsimetidiin), võivad omada koostoimet metformiiniga, konkureerides ühiste neerutorukestes asuvate transpordisüsteemide pärast. Seitsmel tervel vabatahtlikul läbi viidud uuringus näidati, et 400 mg kaks korda ööpäevas manustatud tsimetidiin suurendas metformiini AUC-d 50% ja C_{max} -i 81% võrra. Seetõttu tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse hoolikat jälgimist, annuse kohandamist soovitude järgi ja diabeediravimite skeemi muutmist, kui samal ajal manustatakse katioonseid ravimeid, mis erituvad neerutorukeste kaudu (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kombinatsioonid, mille korral on vajalik eriline ettevaatus

Glükokortikoididel (süsteemselt ja paikselts manustatavad), beeta-2 agonistidel ja diureetikumidel on sisemine hüperglükeemiline toime. Patsienti peab sellest teavitama ja sagedamini mõõtma tema vere

glükoosisisaldust, eelkõige antud ravimitega ravi alustamisel. Vajadusel peab vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite annust kohandama, kui samal ajal tarvitatakse muid ravimeid ja kui ravimi tarvitamine katkestatakse.

Neerutalitlust halvendava toime tõttu võivad diureetikumid (eriti lingudiureetikumid) suurendada metformiinist põhjustatud laktatsidoosi tekke riski.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ainult kanaglifloosiini või Vokanameti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Kanaglifloosiini läbi viidud katsed loomadel on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Piiratud andmed metformiini kasutamisest rasedatel ei ole näidanud suurenenud ohtu kaasasündinud väärarendite tekkeks. Metformiiniga läbi viidud loomkatsete põhjal ei esine kahjulikke mõjusid rasedusele, embrüonaalsele või lootelisele arengule, sünnitamisele ega sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3).

Vokanameti ei tohi raseduse ajal kasutada. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi kanaglifloosiiniga katkestada.

Imetamine

Vokanameti kombineeritud toimeainete mõju imetavatele loomadele ei ole uuritud. Ei ole teada, kas kanaglifloosiin ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Saadaolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomade kohta näitavad, et kanaglifloosiin/metaboliidid eritub(vad) rinnapiima, samuti on näidatud farmakoloogiliselt vahendatud toimeid rinnapiimatoidul olevatele järglastele ja noortele rottidele, kes on kanaglifloosiiniga kokku puutunud (vt lõik 5.3). Metformiin eritub inimese rinnapiima väikeses koguses. Riski vastasündinutele/imikutele ei saa välistada. Kanaglifloosiini ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Vokanameti toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Loomkatsed ei näita kanaglifloosiini ega metformiini kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vokanamet ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski tuleb patsiente teavitada hüpopglükeemia riskist, kui Vokanameti kasutatakse täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni suurendava ravimiga, ja vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne pearinglus) suurenenud riskist (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

KANAGLIFLOSIIN

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kanaglifloosiini ohutust hinnati 10 285-l 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, sealhulgas 5151 patsiendil, kes said kanaglifloosiini ja metformiini kombinatsioonravi. Lisaks viidi läbi 18 nädala pikkune topeltpime platseebokontrolliga 2. faasi uuring, kus 279 patsiendist 186 said kaks korda ööpäevas lisaks metformiinile täiendava ravina kanaglifloosiini (50 mg või 150 mg kanaglifloosiini täiendavalt 500 mg metformiinile).

Peamine ohutuse ja talutavuse hindamine viidi läbi nelja 26-nädalase platseebokontrolliga kliinilise uuringu (monoteraapia ja täiendav ravi metformiiniga, metformiini ja sulfonüüluureaga ning metformiini ja pioglitasoniga) ühendatud analüüsis (n = 2313). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal olid hüpoglükeemia kombineerimisel insuliini või sulfonüüluureaga, vulvovaginaalne kandidiaas, kuseteede infektsioon ja polüuuria või pollakisuuria (st sage urineerimine). Kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamisele $\geq 0,5\%$ -l kõigist kanaglifloosiniga ravitud patsientidest, olid nendes uuringutes vulvovaginaalne kandidiaas (0,7%-l naispatsientidest) ja balaniit või balanopostiit (0,5%-l meespatsientidest). Ohutuse lisaanalüüsid (sealhulgas pikaajalised andmed) kogu kanaglifloosini programmist (platsebo ja aktiivse kontrolliga uuringud) pärinevate andmetega viidi läbi teatatud kõrvaltoimete hindamiseks, et tuvastada kõrvaltoimed (vt tabel 1) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 toodud kõrvaltoimed põhinevad ülalkirjeldatud nelja 26-nädalase platseebokontrolliga uuringu (n = 2313) ühendatud analüüsil. Tabelis on toodud ka kanaglifloosini kõrvaltoimed, millest on teatatud ülemaailmselt turuletulekujärgsel kasutamisel. Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud sageduse ja organsüsteemi klassi alusel. Kõrvaltoimete sagedus on määratletud järgmiste kategooriate alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed (MedDRA) platseebokontrolliga uuringutest^a ja turuletulekujärgsest kogemusest tabelina

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage	Hüpoglükeemia koos insuliini või sulfonüüluureaga
Aeg-ajalt	Dehüdratsioon*
Harv	Diabeetiline ketoatsidoos**
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	Posturaalne pearinglus*, süinkoop*
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon*
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage	Kõhukinnisus, janu ^b , iiveldus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Lööve ^c , urtikaaria
Teadmata	Angioödeem ^d
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Luumurd ^e
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Sage	Polüuuria või pollakisuuria ^f , kuseteede infektsioon (turuletulekujärgselt on teatatud pielonefriidist ja urosepsisest)
Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus (peamiselt vedelikumahu vähenemise kontekstis)
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Väga sage	Vulvovaginaalne kandidioos*** ^g
Sage	Balaniit või balanopostiit*** ^h

Uuringud	
Sage	Düslipideemia ^l , hematokriti suurenemine ^{**} , ^j
Aeg-ajalt	Vere kreatiniinisalduse suurenemine ^{**} , ^k , vere ureeasisalduse suurenemine ^{**} , ^l , vere kaaliumisisalduse suurenemine ^{**} , ^m , vere fosfaadisisalduse suurenemine ⁿ

* Seotud vedelikumahu vähenemisega; vt lõik 4.4.

** Vt lõik 4.4.

^a Eraldiolevatest kesksetest uuringutest (sh mõõduka neerukahjustusega patsiendid; eakad patsiendid (≥ 55-aastased kuni ≤ 80-aastased); suurenenud kardiovaskulaarse riskiga patsiendid) pärit ohutusprofiile peeti üldiselt vastavaks selles tabelis näidatud kõrvaltoimetele.

^b Janu hõlmab termineid „janu”, „suukuivus” ja „polüidipsia”.

^c Lööve hõlmab mõisteid „erütematoosne lööve”, „generaliseerunud lööve”, „makulaarne lööve”, „makulopapulaarne lööve”, „papulaarne lööve”, „sügelev lööve”, „pustulaarne lööve” ja „vesikulaarne lööve”.

^d Põhineb kanaglifloosiini turuletulekujärgsel kogemusel.

^e Luumurdudest teatati 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiini korral vastavalt 0,7%-l ja 0,6%-l juhtudest, platseebo korral 0,3%-l juhtudest. Rohkema teabe saamiseks vt luumurru lõiku allpool.

^f Polüuuria või pollakisuuria hõlmab mõisteid „polüuuria”, „pollakisuuria”, „uriinipakitsus”, „noktuuria” ja suurenenud uriinikogus”.

^g Vulvovaginaalne kandidoos hõlmab mõisteid „vulvovaginaalne kandidoos”, „vulvovaginaalne seeninfektsioon”, „vulvovaginiit”, „vaginaalne infektsioon”, „vulviit” ja „genitaalne seeninfektsioon”.

^h Balaniit või balanopostiit hõlmab mõisteid „balaniit”, „balanopostiit”, „*Candida* balaniit” ja „suguelundite seeninfektsioon”.

ⁱ Keskmine protsendiline suurenemine algtasemest kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg vs. platseebo olid vastavalt üldkolesteroolil 3,4% ja 5,2% vs. 0,9%; HDL-kolesteroolil 9,4% ja 10,3% vs. 4,0%; LDL-kolesteroolil 5,7% ja 9,3% vs. 1,3%; mitte-HDL-kolesteroolil 2,2% ja 4,4% vs. 0,7%; triglütseriididel 2,4% ja 0,0% vs. 7,6%.

^j Keskmine muutus algtasemel hematokritis oli vastavalt 2,4% ja 2,5% 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiinil võrreldes 0,0%-ga platseebol.

^k Keskmine protsendiline muutus algtasemel kreatiniinis oli vastavalt 2,8% ja 4,0% 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiinil võrreldes 1,5%-ga platseebol.

^l Keskmine protsendiline muutus algtasemes vere ureaalämmastikus oli vastavalt 17,1% ja 18,0% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 2,7% platseebol.

^m Keskmine protsendiline muutus algtasemes vere kaaliumisisalduses oli vastavalt 0,5% ja 1,0% kanaglifloosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 0,6% platseebol.

ⁿ Keskmine protsendiline muutus algtasemes seerumi fosfaadisisalduses oli 100 mg kanaglifloosiinil 3,6% ja 300 mg kanaglifloosiinil 5,1% võrreldes 1,5%-ga platseebol.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimed

Nelja 26-nädalase platseeboga kontrollitud uuringu ühendatud analüüsis oli kõigi vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon, dehüdratsioon ja süngoop) esinemissagedus 1,2% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 1,3% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 1,1% platseebo puhul. Kahes aktiivse kontrolliga uuringus oli esinemissagedus kanaglifloosiini rühmas sarnane võrdlusravimite puhul täheldatuga.

Kardiovaskulaarses uuringus, kus patsiendid olid üldiselt vanemad ja diabeetiliste tüsistuste esinemissagedus suurem, oli vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus 2,8% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 4,6% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 1,9% platseebo puhul.

Nende kõrvaltoimete riskitegurite hindamiseks viidi läbi kaheksa kontrollitud III faasi uuringu patsientide suurem ühendatud analüüs (N = 9439), mis hõlmas mõlemat kanaglifloosiini annust. Ühendatud analüüsis esines lingudiureetikume saavatel patsientidel, algse eGFR-iga 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m² patsientidel ja ≥ 75 aasta vanustel patsientidel üldiselt nende kõrvaltoimete suurem esinemissagedus. Lingudiureetikume saavatel patsientidel oli esinemissagedus 3,2% 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja 8,8% 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes 4,7%-ga kontrollrühmas. Algse eGFR-iga 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl-iga 30 kuni

< 60 ml/min patsientidel oli esinemissagedus 4,8% 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul ja 8,1% 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes 2,6%-ga kontrollrühmas. ≥ 75 aasta vanustel patsientidel oli esinemissagedus 4,9% 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul ja 8,7% 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes 2,6%-ga kontrollrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kardiovaskulaarses uuringus ja suuremas ühendatud analüüsis ei esinenud kanaglifloosiniga sagedamini ravi katkestamist vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete tõttu ega vähenenud vedelikumahuga seotud raskeid kõrvaltoimeid.

Hüopoglükeemia kasutamisel täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava ravimiga

Ravirühmades, sealhulgas platseeborühmas, oli kasutamisel monoteraapiana või täiendava ravina metformiinile hüopoglükeemia esinemissagedus väike (umbes 4%). Kui kanaglifloosini lisati insuliinravile, täheldati hüopoglükeemiat 49,3%-l, 48,2%-l ja 36,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga, ning raske hüopoglükeemia esines 1,8%-l, 2,7%-l ja 2,5%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga. Kui kanaglifloosini lisati ravile sulfonüüluureaga, täheldati hüopoglükeemiat 4,1%-l, 12,5%-l ja 5,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Suguelundite seeninfektsioonid

Vulvovaginaalsest kandidiaasist (sealhulgas vulvovaginiidist ja vulvovaginaalsest seeninfektsioonist) teatati 3,2%-l platseeboga ravitud naispatsiendil võrreldes 10,4% ja 11,4% vastavalt 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) ja 300 mg kanaglifloosiniga (üks kord ööpäevas) ravitud naispatsiendiga. Enamik teateid vulvovaginaalse kandidiaasi kohta pärines esimesest neljast ravikuust. Kanaglifloosini võtvate naispatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 2,3%-l. Kokku katkestas ravi kanaglifloosiniga 0,7% naispatsientidest vulvovaginaalse kandidiaasi tõttu (vt lõik 4.4).

Candida põhjustatud balaniidist või balanopostiidist teatati 0,6%-l platseeboga ravitud meespatsiendil võrreldes 4,2% ja 3,7% vastavalt 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) ja 300 mg kanaglifloosiniga (üks kord ööpäevas) ravitud meespatsiendiga. Kanaglifloosini võtvate meespatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 0,9%-l. Kokku katkestas ravi kanaglifloosiniga 0,5% meespatsientidest *Candida* põhjustatud balaniidi või balanopostiidi tõttu. Harvadel juhtudel teatati fimoosist ja mõnikord tehti ümberlõikamine (vt lõik 4.4).

Kuseteede infektsioonid

Kuseteede infektsioonidest teatati sagedamini 100 mg ja 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) manustamine; vastavalt 5,9% ja 4,3%) kui platseebo puhul (4,0%). Enamik infektsioone olid kerged kuni mõõdukad ja raskete kõrvaltoimete esinemissagedus ei suurenenud. Uuringus osalejad allusid standardsetele ravimeetoditele, jätkates ravi kanaglifloosiniga.

Luumurd

4327-l kardiovaskulaarse haiguse suure riskiga patsiendil oli kardiovaskulaarses uuringus luumurdude esinemine kanaglifloosini 100 mg ja 300 mg ekspositsiooni korral vastavalt 1,6 ja 1,6 100 patsiendiaasta kohta ning platseebo korral 1,1 100 patsiendiaasta kohta, kusjuures murrud esinesid esimese 26 ravinädala jooksul esialgu ebaproportsionaalselt. Teises 2. tüüpi diabeedi uuringus kanaglifloosiniga, kuhu kaasati umbes 5800 patsiendist koosnev diabeedi üldpopulatsioon, ei esinenud murdude riski esinemises erinevusi võrreldes kontrollrühmaga. 104 ravinädala järel ei mõjutanud kanaglifloosin negatiivselt luu mineraalset tihedust.

Eripopulatsioonid

Eakad (≥ 65-aastased)

Kaheksas platseebokontrolli ja aktiivse kontrolliga uuringute ühendatud analüüsis peeti eakate patsientide kanaglifloosini ohutusprofiili üldiselt vastavaks nooremate patsientide omale. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat esines vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne

peeringlus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suurem esinemissagedus: 4,9%, 8,7% ja 2,6% vastavalt 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ning kontrollrühmas. eGFR-i vähenemisest teatati 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiini rühmas (vastavalt -3,6% ja -5,2%) võrreldes kontrollrühmaga (-3,0%) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Metformiin

Tabelis 2 toodud kõrvaltoimed on esitatud sageduse ja organsüsteemi klassi alusel, need esinesid metformiini monoterapiat saavatel patsientidel ja ei täheldatud kanaglifloosiini tarvitavatel patsientidel. Sageduse klassid põhinevad metformiini ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel.

Tabel 2. Metformiini kliinilisest uuringust pärinevate ja turuletulekujärgsete kõrvaltoimete sagedus

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga harv	Laktatsidoos, vitamiin B ₁₂ defitsiit ^a
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	Maitsemeele häired
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	Mao-seedetrakti sümptomid ^b
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Väga harv	Erüteem, sügelus, nõgeslööve
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Väga harv	Ebanormaalsed maksaanalüüsid, hepatiit

^a Pikaajalist ravi metformiiniga seostatakse vitamiin B₁₂ imendumise vähenemisega, mis võib väga harvadel juhtudel põhjustada kliiniliselt olulist vitamiin B₁₂ defitsiiti (nt megaloblastiline aneemia).

^b Mao-seedetrakti sümptomid, nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isukaotus, esinevad enamasti ravi alguses ja mööduvad enamikel juhtudel iseenesest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kanaglifloosiin

Kanaglifloosiini üksikannused kuni 1600 mg tervetel isikutel ja 300 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul olid 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel üldiselt hästi talutavad.

Metformiin

Kuni 85 g metformiinvesinikkloriidi annuste puhul ei ole täheldatud hüpoglükeemiat; samas on antud olukorras esinenud laktatsidoosi. Metformiini suur üleannustamine või kaasuvad riskid võivad viia laktatsidoosi tekkeni. Laktatsidoos on meditsiiniline hädaolukord ja seda peab ravima haiglas. Hemodialüüs on kõige tõhusam meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks.

Ravi

Vokanameti üleannustamise korral on mõistlik võtta kasutusele tavapärased toetavad meetmed, nt eemaldada imendumata materjal seedetraktist, kasutada kliinilist jälgimist ja alustada patsiendi kliinilise seisundi põhjal kliiniliste meetmete kasutamist. Hemodialüüs on kõige tõhusam meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks. 4-tunnise hemodialüüsi seansiga eemaldatai ebaloulisel määral kanaglifloosiini. Eeldatavalt ei saa kanaglifloosiini dialüüsida peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid. ATC kood: A10BD16.

Toimemehhanism

Vokanametis on ühendatud kaks erineva toimemehhanismiga ja üksteist täiendavat vere glükoosisisaldust vähendavat ravimit, et parandada 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide vere glükoosisisalduse kontrolli: kanaglifloosiin on SGLT2 transporterite inhibiitor ja metformiinvesinikkloriid on biguaanide klassi kuuluv ühend.

KANAGLIFLOSIIN

Proksimaalsetes neerutorkestes ekspresseeritud SGLT2 transporter vastutab suurema osa torukese valendikust filtreerunud glükoosi reabsorptsiooni eest. Suhkurtõvega patsientidel on renaalne glükoosi reabsorptsioon suurenenud, mis võib soodustada püsivat suurenenud vere glükoosisisaldust. Suukaudselt manustatav kanaglifloosiin on aktiivne SGLT2 inhibiitor. SGLT2 inhibeerimisel vähendab kanaglifloosiin filtreeritud glükoosi reabsorptsiooni ja langetab renaalset läve glükoosi jaoks (RT_G). Sellega suurendab kanaglifloosiin UGE-d, vähendades selle insuliinist sõltumatu mehhanismiga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel plasma glükoosisisaldust. Glükoosi suurenenud eritumine uriiniga SGLT2 inhibeerimisel põhjustab ka osmootset diureesi ja diureetiline toime viib süstoolse vererõhu languseni; glükoosi suurenenud eritumine uriiniga põhjustab kalorite kaotust ja seetõttu kehakaalu langust, nagu on näidatud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide uuringutes.

Kanaglifloosiini toime suurendada glükoosi eritumist uriiniga, mis otseselt vähendab plasma glükoosisisaldust, ei sõltu insuliinist. Kliinilistes uuringutes kanaglifloosiiniga on täheldatud homöostaasi mudeliga hinnatava beetarakude talitluse (HOMA beeta-rakud) paranemist ja paranenud beetarakude insuliini sekretsiooni vastusena toidusegu manustamise testile.

III faasi uuringutes andis 300 mg kanaglifloosiini manustamine üks kord ööpäevas enne sööki suurema postprandiaalse glükoosi vähenemise kui 100 mg annus üks kord ööpäevas. 300 mg kanaglifloosiini toime võib osaliselt olla põhjustatud intestinaalse SGLT1 (oluline intestinaalne glükoosi transporter) lokaalsest inhibeerimisest seoses kanaglifloosiini mööduvate suurte kontsentratsioonidega soolevalendikus enne ravimi imendumist (kanaglifloosiin on SGLT1 transporterite nõrk inhibiitor). Uuringud ei ole näidanud kanaglifloosiini puhul glükoosi malabsorptsiooni.

METFORMIIN

Metformiin on vere glükoosisisaldust vähendava toimega biguaanid, mis vähendab nii tühja kõhu kui ka söögijärgset plasma glükoosisisaldust. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ega põhjusta seega hüpotükeemiat.

Metformiinil on kolm erinevat toimemehhanismi:

- maksa glükoositootmise vähendamine glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise kaudu;
- suurendades lihastes insuliinitundlikkuse paraneb perifeerse glükoosi omastamine ja utiliseerimine;
- glükoosi soolest imendumise pikendamine.

Metformiin stimuleerib glükogeeni süntetaasi kaudu rakusisest glükogeeni sünteesi. Metformiin suurendab rakumembraani glükoosi transporterite GLUT-1 ja GLUT-4 transpordivõimet.

Inimese puhul on metformiinil sõltumatult oma antiglükeemilisest toimest soodne mõju lipiidide ainevahetusele. Seda on näidatud terapeutiliste annuste juures kontrollitud keskmise või pika

kestusega kliinilistes uuringutes: metformiin vähendas üldkolesterooli, LDL-C ja triglütseriidide sisaldust.

Kanaglifloosiini farmakodünaamilised omadused

Pärast kanaglifloosiini suukaudsete üksik- ja korduvannuste manustamist 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele täheldati annusest sõltuvat RT_G vähenemist ja UGE suurenemist. 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel täheldati I faasi uuringutes 300 mg ööpäevase annusega RT_G algväärtusest 13 mmol/l 24-tunnise keskmise RT_G supressiooni umbes 4...5 mmol/l, mis viitab ravist indutseeritud hüpoglükeemia väiksele riskile. RT_G vähenemine põhjustas 1. faasi uuringutes glükoosi suurenenud eritumist uriiniga vahemikus 77...119 g ööpäevas 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, keda raviti 100 mg või 300 mg (üks kord päevas) kanaglifloosiiniga; täheldatud UGE tähendab 308...476 kcal kaotust ööpäevas. RT_G vähenemine ja UGE suurenemine oli 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel 26-nädalase annustamisperioodi jooksul püsiv. Täheldati mõõdukat ööpäevase uriinikoguse suurenemist (üldiselt < 400...500 ml), mis vähenes mõne annustamispäeva jooksul. Kanaglifloosiin suurendas põgusalt kusihaape eritumist uriiniga (19% suurenemine võrreldes esialgsuga 1. päeval, mis seejärel vähenes 6%-ni 2. päeval ja 1%-ni 13. päeval). Sellega kaasnes seerumi kusihaape kontsentratsiooni püsiv vähenemine umbes 20% võrra.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kanaglifloosiini ja metformiini koosmanustamist on uuritud 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle haigus ei ole piisavalt kontrollitud kas ainult metformiini või vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite kombinatsiooni abil.

Vokanametiga ei ole läbi viidud kliinilise tõhususe uuringuid. Siiski on tervetel katseisikutel näidatud Vokanameti ning kanaglifloosiini ja metformiini koosmanustatud üksiktablettide bioekvivalentsust.

KANAGLIFLOSIIN

Kokku osales 10 285 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti üheksas topeltpimedas kontrollitud kliinilises efektiivsuse ja ohutuse uuringus kanaglifloosiini toime hindamiseks glükeemilisele kontrollile, sh 5151 patsienti, kes said kanaglifloosiini ja metformiini kombinatsioonravi. Rassiline jaotus: 72% valgenahalised, 16% Aasia päritolu, 4% mustanahalised ja 8% muud rühmad. 16% patsientidest oli Ladina-Ameerika päritolu. Umbes 58% patsientidest olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 59,6 aastat (vahemik 21...96 aastat), neist 3082 patsienti olid ≥ 65-aastased ja 510 patsienti ≥ 75-aastased. 58% patsientidest oli kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m².

Platseebokontrolliga uuringud

Kanaglifloosiini uuriti monoterapiana, kaksikravina koos metformiiniga, kaksikravina koos sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja pioglitazoniga ning täiendava ravina insuliinile (tabel 3). Üldiselt põhjustas kanaglifloosiin võrreldes platseeboga kliiniliselt ja statistiliselt olulisi ($p < 0,001$) tulemusi glükeemilises kontrollis, sealhulgas glükosüülitud hemoglobiini (HbA_{1c}) sisalduses, patsientide protsendis, kes saavutas HbA_{1c} < 7%, tühja kõhu plasma glükoosisisalduses (FPG) muutuse võrreldes esialgsuga ja glükoosisisalduses 2 tundi pärast sööki (PPG). Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu langust võrreldes platseeboga.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused platseebokontrollitud kliinilistest uuringutest^a

Kaksikravi koos metformiiniga (26 nädalat)			
	Kanaglifloosiin + metformiin		Platseebo + metformiin (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,94	7,95	7,96
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,79	-0,94	-0,17

Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	45,5	57,8	29,8
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	88,7	85,4	86,7
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-3,7	-4,2	-1,2
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Kolmikravi koos metformiini ja sulfonüüluureaga (26 nädalat)			
	Kanaglifloosin + metformiin ja sulfonüüluurea		Platseebo + metformiin ja sulfonüüluurea
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	(N = 156)
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,13	8,13	8,12
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,85	-1,06	-0,13
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	93,5	93,5	90,8
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,1	-2,6	-0,7
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Täiendav ravi koos insuliiniga^d (18 nädalat)			
	Kanaglifloosin + insuliin		Platseebo + insuliin
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	(N = 565)
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,33	8,27	8,20
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,63	-0,72	0,01
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	96,9	96,7	97,7
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-1,8	-2,3	0,1
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (97,5% CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi

^b p < 0,001 võrreldes platseeboga.

^c Ei kohaldata.

^d Kanaglifloosin täiendava ravina insuliinile (koos muude vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega või ilma nendeta).

Peale ülaltoodud uuringute olid glükeemilise efektiivsuse tulemused, mida täheldati 18-nädalases kaksikravi alluuringus sulfonüüluureaga ning 26-nädalases kolmikravi uuringus metformiini ja pioglitazoniga, üldiselt võrreldavad nendega, mida täheldati teistes uuringutes.

Eriuurings näidati, et kaks korda ööpäevas koos metformiiniga kaksikravina manustatud 50 mg ja 150 mg kanaglifloosiini andis võrreldes platseeboga kliiniliselt ja statistiliselt olulised tulemused glükeemilises kontrollis, mille hulka kuulus ka HbA_{1c} patsientide protsendis, kes saavutas < 7% HbA_{1c}, muutuses algtaseme FPG-st ja kehakaalu languses nagu on näidatud tabelis 4.

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga kaks korda ööpäevas manustatud kanaglifloosiini kliinilisest uuringust^a

	Kanaglifloosiin		Platseebo (N = 93)
	50 mg kaks korda ööpäevas (N = 93)	150 mg kaks korda ööpäevas (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,63	7,53	7,66
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,45	-0,61	-0,01
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	90,59	90,44	90,37
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,8	-3,2	-0,6
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus.

^b p < 0,001 võrreldes platseeboga.

^c Ei kohaldata.

^d p = 0,013 võrreldes platseeboga.

Aktiivse kontrolliga uuringud

Kanaglifloosiini võrreldi glimepiriidiga kaksikraviv koos metformiiniga ning sitagliptiiniga kolmikraviv koos metformiini ja sulfonüüluureaga (tabel 5). 100 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) kaksikravina koos metformiiniga põhjustas sarnase HbA_{1c} vähenemise võrreldes algse väärtusega ja 300 mg põhjustas parema (p < 0,05) HbA_{1c} vähenemise võrreldes glimepiriidiga, näidates sellega mittehalvemust. Väiksemal hulgal patsientidel, keda raviti 100 mg kanaglifloosiini annusega (üks kord ööpäevas; 5,6%) ja 300 mg kanaglifloosiini annusega (üks kord ööpäevas; 4,9%), esines vähemalt üks hüpoglükeemia episood/juht 52-nädalase ravi jooksul võrreldes glimepiriidiga ravitud rühmaga (34,2%). Uuringus, mis võrdles 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) 100 mg sitagliptiiniga kolmikraviv koos metformiini ja sulfonüüluureaga, näitas kanaglifloosiini mittehalvemust (p < 0,05) ja paremust (p < 0,05) HbA_{1c} vähenemise osas võrreldes sitagliptiiniga. Hüpoglükeemia episoode/juhte 300 mg kanaglifloosiini (üks kord ööpäevas) ja 100 mg sitagliptiini annuse korral oli vastavalt 40,7% ja 43,2%. Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu olulist langust võrreldes nii glimepiriidi kui ka sitagliptiiniga.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused aktiivse kontrolliga kliinilistest uuringutest^a

Võrdlus glimepiriidiga kaksikraviv koos metformiiniga (52 nädalat)			
	Kanaglifloosiin + metformiin		Glimepiriid (tiitritud) + metformiin (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus (keskmine)	7,78	7,79	7,83

Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,82	-0,93	-0,81
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c < 7%	53,6	60,1	55,8
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	86,8	86,6	86,6
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-4,2	-4,7	1,0
Erinevus võrreldes glimepiriidiga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
Võrdlus sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (52 nädalat)			
	Kanaglifloosini 300 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 377)	Sitagliptiini 100 mg + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 378)	
HbA1c (%)			
Algväärtus (keskmine)	8,12	8,13	
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-1,03	-0,66	
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA1c < 7%	47,6	35,3	
Kehakaal			
Algväärtus (keskmine) kg	87,6	89,6	
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,5	0,3	
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c	

^a Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi.

^b $p < 0,05$.

^c Ei kohaldata.

^d $p < 0,001$.

Patsientide erirühmad

Kahes uuringus, mis viidi läbi patsientide erirühmades (eakad patsiendid ja suure kardiovaskulaarse riskiga patsiendid), lisati kanaglifloosin patsientide olemasolevale diabeedi püsiravile (dieet, monoterapia või kombinatsioonravi).

Eakad patsiendid

Kokku 714 patsienti vanuses ≥ 55 kuni ≤ 80 aastat (227 patsienti vanuses 65 kuni < 75 ja 46 patsienti vanuses 75 kuni ≤ 80 aastat), kelle vere glükoosisalduse kontroll oli suhkurtõve raviga (veresuhkrusisaldust vähendavad ravimid ja/või dieet ja füüsiline koormus) ebaadekvaatne, osales 26 nädala jooksul topeltpeimedas platseebokontrollitud uuringus. Statistiliselt olulisi ($p < 0,001$) muutusi võrreldes algse HbA_{1c} väärtusega $-0,57\%$ ja $-0,70\%$ võrreldes platseeboga täheldati vastavalt 100 mg (üks kord ööpäevas) ja 300 mg (üks kord ööpäevas) annuse puhul (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Tühja kõhu plasma glükoosisaldus

Neljas platseebokontrollitud uuringus põhjustas ravi kanaglifloosiniga monoterapiana või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga esialgse FPG keskmisi muutusi võrreldes platseeboga $-1,2$ mmol/l kuni $-1,9$ mmol/l 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul ja $-1,9$ mmol/l kuni $-2,4$ mmol/l 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul. Need vähenemised püsisid raviperioodi jooksul ja peaaegu maksimaalsena pärast esimest ravipäeva.

Postprandiaalne glükoos

Kasutades toidusegu manustamise testi, põhjustas ravi kanaglifloosiniga monoterapiiana või täiendava ravina koos ühe või kahe suukaudse veresuhkrusisaldust vähendava ravimiga postprandiaalse glükoosisisalduse (PPG) vähenemist esialgsest väärtusest võrreldes platseeboga $-1,5$ mmol/l kuni $-2,7$ mmol/l 100 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul ja $-2,1$ mmol/l kuni $-3,5$ mmol/l 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul söögieelse glükoosikontsentratsiooni vähenemise ning postprandiaalse glükoosi liikumise vähenemise tõttu.

Kehakaal

Kanaglifloosini 100 mg ja 300 mg (üks kord ööpäevas) annused monoterapiiana ning kaksik- või kolmikravina põhjustas 26. nädalal võrreldes platseeboga statistiliselt olulist protsentuaalset kehakaalu langust. Kahes 52-nädalases aktiivse kontrolliga uuringus, mis võrdlesid kanaglifloosini glimepiriidi ja sitagliptiiniga, oli püsiv ja statistiliselt oluline keskmine protsentuaalne kehakaalu langus kanaglifloosiniga täiendava ravina metformiinile $-4,2\%$ 100 mg kanaglifloosini ja $-4,7\%$ 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes glimepiriidi ja metformiini kombinatsiooniga (1,0%) ning $-2,5\%$ 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga võrreldes sitagliptiiniga kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga (0,3%).

Aktiivse kontrolliga kaksikravi uuringus metformiiniga patsientide alarühmas (N = 208), kellele tehti kahekordse energiaga densitomeetria (DXA) ja kõhu kompuutertomograafia (KT) uuring keha koostise uurimiseks, näidati, et umbes kaks kolmandikku kehakaalu langusest kanaglifloosini toimele oli põhjustatud rasvkoe kaotusest, mille korral kaotati samas koguses vistseraalset ja abdominaalset nahaalust rasva. Kakssada üksteist (211) patsienti eakate patsientide kliinilisest uuringust osales keha koostise alluuringus, kus kasutati DXA keha koostise analüüsi. See näitas, et umbes kaks kolmandikku kehakaalu kaotusest kanaglifloosini tõttu võrreldes platseeboga oli põhjustatud rasvkoe kaotusest. Olulisi muutusi luutiheduses trabekulaarses ja kortikaalses piirkonnas ei esinenud.

Kardiovaskulaarne ohutus

II ja III faasi kliinilistes uuringutes, milles osales 9632 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, sealhulgas 4327 (44,9%) kardiovaskulaarse haiguse või kardiovaskulaarse haiguse suure riskiga patsienti, kes osalevad käimasolevas kardiovaskulaarses uuringus, viidi läbi peamiste kardiovaskulaarsete sündmuste varem kindlaksmääratud vahepealne metaanalüüs. Kombineeritud esmase tulemusnäitaja (aeg kardiovaskulaarse surma sündmuseni, mitfefataalse insuldi, mitfefataalse müokardiinfarkti ja hospitaliseerimist nõudva ebastabiilse stenokardiani) riskisuhe kanaglifloosini jaoks (mõlemad annused ühendatud) võrreldes võrdlusravimite ja platseeboga oli 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22); seetõttu ei esinenud tõendeid kardiovaskulaarse riski suurenemise kohta kanaglifloosini manustamisel võrreldes võrdlusravimitega. 100 mg ja 300 mg annuste (üks kord ööpäevas) riskisuhted olid sarnased.

Vererõhk

Neljas 26-nädalases platseebokontrollitud uuringus (N = 2313) põhjustas ravi 100 mg ja 300 mg kanaglifloosiniga keskmist süstoolse vererõhu langust vastavalt $-3,9$ mmHg ja $-5,3$ mmHg võrreldes platseeboga ($-0,1$ mmHg). Väiksem oli mõju diastoolsele vererõhule, mille osas olid 100 mg (üks kord ööpäevas) ja 300 mg (üks kord ööpäevas) kanaglifloosini puhul keskmised muutused vastavalt $-2,1$ mmHg ja $-2,5$ mmHg võrreldes platseeboga ($-0,3$ mmHg). Südame löögisageduses ei esinenud olulist muutust.

Patsiendid, kelle esialgne HbA_{1c} oli > 10 kuni ≤ 12%

Esialgse HbA_{1c} näitajatega > 10 kuni ≤ 12% patsientide alluuring kanaglifloosini monoterapiiaga andis tulemuseks HbA_{1c} vähenemise (ei ole kohandatud platseebo suhtes) võrreldes esialgse väärtusega $-2,13\%$ 100 mg kanaglifloosini ja $-2,56\%$ 300 mg kanaglifloosini (üks kord ööpäevas) puhul.

METFORMIIN

Prospektiivses randomiseeritud (UKPDS) uuringus on tõestatud selle pikaajaline intensiivne vere glükoosisaldust kontrolliv mõju 2. tüüpi diabeedi puhul. Pärast dieedi ebaõnnestumist metformiini saanud ülekaaluliste patsientide tulemuste analüüsis näidati:

- kõikide diabeediga seotud tüsistuste absoluutse riski märkimisväärset vähenemist metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,0023$) ning sulfonüüluurea kombinatsiooni ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), $p = 0,0034$;
- kõikide diabeedist tingitud surmajuhude absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiini rühmas 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,017$;
- üldsuremuse absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiini rühmas 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieediga (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,011$) ning sulfonüüluurea kombinatsiooni ja insuliini monoterapia rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,021$).
- müokardiinfarkti absoluutse riski märkimisväärset vähenemist: metformiini rühmas 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi rühmas 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Vokanametiga läbi viidud uuringute tulemusi laste ühe või mitme alarühma kohta 2. tüüpi suhkurtõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

VOKANAMET

Tervetel katseisikutel läbi viidud bioekvivalentsuse uuringutes näidati, et Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg ja 150 mg/1000 mg kombinatsioonitabeltid on bioekvivalentsed kanagliflosiini ja metformiini vastavaid annuseid sisaldavate eraldi tablettide samaaegse manustamisega.

Vokanameti 150 mg/1000 mg annuste manustamine koos toiduga ei muutnud kanagliflosiini üldist ekspositsiooni. Metformiini AUC ei muutunud. Samas vähenes toiduga manustamisel metformiini keskmine plasma tippkontsentratsioon 16% võrra. Söömise korral täheldati mõlema komponendi puhul plasma tippkontsentratsiooni saabumise hilinemist (2 tundi kanagliflosiini ja 1 tund metformiini puhul). Antud muutused ei ole ilmselt kliiniliselt olulised. Et metformiini soovitataks manustada koos toiduga, et vähendada seedetraktiga seotud kõrvaltoimete esinemist, soovitataks Vokanameti võtta koos toiduga, et vähendada metformiiniga seotud seedehäireid.

KANAGLIFLOSIIN

Kanagliflosiini farmakokineetika on olemuselt samasugune tervetel isikutel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Pärast suukaudsete 100 mg ja 300 mg üksikannuse manustamist tervetele katseisikutele imendus kanagliflosiin kiiresti maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max} mediaan) saavutamiseks 1...2 tundi pärast annustamist. Kanagliflosiini plasma C_{max} ja AUC suurenesid annusega proportsionaalselt vahemikus 50...300 mg. Näiv terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) (väljendatuna keskmine \pm standardhälve) oli $10,6 \pm 2,13$ tundi ja $13,1 \pm 3,28$ tundi vastavalt 100 mg ja 300 mg annuse puhul. Kanagliflosiini 100...300 mg manustamisel üks kord ööpäevas saavutati tasakaalukontsentratsioon 4...5 päeva jooksul. Kanagliflosiini farmakokineetika ei sõltu ajast ja see akumuleerus plasmas kuni 36% pärast 100 mg ja 300 mg korduvannuseid.

Imendumine

Kanaglifloosiini keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on umbes 65%. Suure rasvasisaldusega toidu manustamine koos kanaglifloosiiniga ei mõjutanud kanaglifloosiini farmakokineetikat, mistõttu kanaglifloosiini võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Kanaglifloosiini keskmine jaotusruumala tasakaaluseisundis pärast ühekordset intravenooset infusiooni tervetele vabatahtlikele oli 119 liitrit, mis viitab ulatuslikule jaotumisele kudedes. Kanaglifloosiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega (99%), peamiselt albumiiniga. Valkudega seondumine ei sõltu kanaglifloosiini plasmakontsentratsioonist. Valkudega seondumine ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel muutunud.

Biotransformatsioon

O-glükuroonimine on kanaglifloosiini peamine metaboolne eritumistee. Kanaglifloosiin glükuroonitakse UGT1A9 ja UGT2B4 poolt kaheks inaktiivseks *O*-glükuroniidmetaboliidiks. Kanaglifloosiini CYP3A4 poolt vahendatud (oksüdatiivne) metabolism on inimestel minimaalne (umbes 7%).

In vitro uuringutes ei inhibeerinud kanaglifloosiin suuremates annustes kui terapeutilised annused tsütokroom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 või CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 isoensüüme, samuti ei indutseerinud CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 isoensüüme. *In vivo* ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid CYP3A4-le (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast suukaudse [¹⁴C]kanaglifloosiini üksikannuse manustamist tervetele isikutele leiti 41,5%, 7,0% ja 3,2% manustatud radioaktiivsest annusest väljaheitest vastavalt kanaglifloosiini, hüdroksüülmetaboliidi ja *O*-glükuroniidmetaboliidina. Kanaglifloosiini enterohepaatiline ringe oli ebaoluline.

Umbes 33% manustatud radioaktiivsest annusest eritus uriiniga peamiselt *O*-glükuroniidmetaboliitidena (30,5%). Alla 1% annusest eritus muutmata kanaglifloosiinina uriinis. 100 mg ja 300 mg annuse renaalne kliirens oli vahemikus 1,30...1,55 ml/min.

Kanaglifloosiin on väikese kliirensiga aine, selle keskmine süsteemne kliirens tervetel isikutel pärast intravenooset manustamist on 192 ml/min.

Omadused eripopulatsioonides

Neerukahjustusega patsiendid

Avatud üksikannuse uuringus hinnati kanaglifloosiini 200 mg annuse farmakokineetikat erineva neerukahjustuse astmega osalejatel (klassifitseeritud, kasutades CrCl Cockrofti-Gaulti valemit) võrreldes tervete isikutega. Uuring hõlmas 8 normaalse neerutalitlusega (CrCl \geq 80 ml/min) isikut, 8 kerge neerukahjustusega (CrCl 50 kuni < 80 ml/min) isikut, 8 mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30 kuni < 50 ml/min) isikut, 8 raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) isikut ja 8 ESRD-ga hemolüüsi saavat isikut.

Kanaglifloosiini C_{max} oli mõõdukalt suurenenud 13%, 29% ja 29% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkuse korral, kuid mitte hemodialüüsi saavatel osalejatel. Võrreldes tervete isikutega oli kanaglifloosiini AUC suurenenud umbes 17%, 63% ja 50% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse korral, kuid see oli samasugune ESRD-ga osalejatel ning tervetel isikutel.

Hemodialüüs eemaldas kanaglifloosiini ebaolulisel määral.

Maksakahjustusega patsiendid

Võrreldes normaalse maksatalitlusega patsientidega olid C_{\max} -i ja AUC_{∞} geomeetrised keskmised suhted pärast 300 mg kanaglifloosiini üksikannuse manustamist vastavalt 107% ja 110% Child-Pugh' klassi A (kerge maksakahjustus) kuuluvatel isikutel ning vastavalt 96% ja 111% Child-Pugh' klassi B (mõõdukas maksakahjustus) kuuluvatel isikutel.

Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel puudus vanusel kliiniliselt oluline mõju kanaglifloosiini farmakokineetikale (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Lastel ei ole kanaglifloosiini farmakokineetikat iseloomustavaid uuringuid läbi viidud.

Omadused teistes eripopulatsioonides

Farmakogeneetika

Nii UGT1A9 kui ka UGT2B4 on geneetilise polümorfismi subjektid. Kliiniliste andmete koondanalüüsis täheldati kanaglifloosiini AUC suurenemist (26% ja 18%) isikutel, kellel esines vastavalt UGT1A9*1/*3 alleel ja UGT2B4*2/*2 alleel. Seda kanaglifloosiini ekspositsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Toime homosügootidel (UGT1A9*3/*3, esinemissagedus $< 0,1\%$) on tõenäoliselt tugevam, kuid seda ei ole uuritud.

Soo, rassi/rahvuse või kehamassiindeksi alusel puudus neil omadustel kliiniliselt oluline mõju kanaglifloosiini farmakokineetikale.

METFORMIIN

Imendumine

Pärast metformiinvesinikkloriidi suukaudse tableti võtmist saabus C_{\max} ligikaudu 2,5 tunni jooksul (T_{\max}). 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi tableti absoluutne biosaadavus on tervetel isikutel ligikaudu 50...60%. Suukaudset annusest leiti 20...30% väljaheitest mitteimendunud ravimi fraktsioonina.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne.

Metformiini soovitatavate annuste ja annustamisskeemide puhul saabub plasma tasakaalukontsentratsioon 24...48 tunni jooksul, olles tavaliselt vähem kui 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini C_{\max} isegi maksimaalsete annuste juures 5 $\mu\text{g/ml}$.

Toit vähendab metformiini imendumise ulatust ja lükkab seda natuke edasi. Pärast 850 mg tableti suukaudset manustamist täheldati 40% madalamat plasma tippkontsentratsiooni, AUC vähenemist 25% võrra ja plasma tippkontsentratsiooni saabumise aja pikenemist 35 minuti võrra. Antud leidude kliiniline olulisus ei ole teada.

Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on minimaalne. Metformiin jaotub erütrotsüütidesse.

Tippkontsentratsioon veres on väiksem kui plasmas ja need esinevad ligikaudu samal ajal. Punased vereliblel on ilmselt teiseseks jaotumise kohaks. Keskmine V_d jäi vahemikku 63...276 liitrit.

Biotransformatsioon

Metformiin eritatakse muutumatul kujul uriini kaudu. Inimestel ei ole tuvastatud metaboliitide teket.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis viitab sellele, et metformiinvesinikkloriid eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel. Pärast suukaudset manustamist on näiv terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi.

Neerupuudulikkuse korral väheneb renaalne kliirens proportsionaalselt kreatiini kliirensiga. Seetõttu pikeneb eritumise poolväärtusaeg, mis viib metformiini plasmakontsentratsiooni suurenemiseni.

Lapsed

Ühe annusega uuring: pärast metformiinvesinikkloriidi 500 mg ühekordsete annuste manustamist oli laste farmakokineetiline profiil sarnane tervete täiskasvanute omaga.

Mitme annusega uuring: andmed piirduvad ühe uuringuga. Pärast korduvat 500 mg kaks korda ööpäevas manustamist lastele 7 päeva jooksul vähenesid plasma C_{max} ja AUC_{0-t} võrreldes täiskasvanud diabeetikutega, kes said korduvalt 500 mg kaks korda ööpäevas annuseid 14 päeva jooksul), vastavalt ligikaudu 33% ja 40%. Et annus tiitritakse individuaalselt veresuhkru kontrolli põhjal, on selle teabe kliiniline olulisus piiratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kanaglifloosin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kanaglifloosiinil ei olnud toimeid fertiilsusele ja varasele embrüonaalsele arengule rottidel annustes, mis kuni 19 korda ületasid maksimaalse soovitatava annuse inimesele (MRHD).

Loote arengu uuringutes rottidel täheldati metatarsaalsete luude luustumise hilinemist plasmakontsentratsiooni juures, mis oli 73 ja 19 korda suurem kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid. Ei ole teada, kas luustumise hilinemist saab panna kanaglifloosiini toime arvele kaltsiumi homöostaasile, mida on täheldatud täiskasvanud rottidel.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus põhjustas emasloomadele manustatud kanaglifloosin (manustatuna 6. gestatsioonipäevast kuni 20. laktatsioonipäevani) väiksemat kehakaalu isastel ja emastel järglastel emasloomale toksiliste annuste (> 30 mg/kg päevas) juures (plasmakontsentratsioonid ületasid $\geq 5,9$ korda plasmakontsentratsioonid inimestel maksimaalse soovitatava annuse korral). Emaslooma toksilisus piirdus kaalutõusu pidurdumisega.

Noorrottide uuringus, kellele manustati kanaglifloosiini 1. kuni 90. postnataalsel päeval, ei ilmnenu suurenenud tundlikkust võrreldes täiskasvanud rottidel täheldatud toimetega. Kuid neeruvaagna laienemist tuvastati täheldatava toimeteta annuse plasmakontsentratsioonide juures, mis olid 2,4 ja 0,6 korda suuremad kui 100 mg ja 300 mg kliinilised plasmakontsentratsioonid. See ei olnud täielikult pöörduv umbes 1-kuulise taastumisperioodi jooksul. Püsivaid leide noorrottide neerudes võib tõenäoliselt seostada roti arenevate neerude vähenenud võimega tulla toime kanaglifloosiinist põhjustatud uriinihulga suurenemisega, sest roti neerude funktsionaalne küpsemine kestab kuni 6. elunädalani.

Kanaglifloosin ei suurendanud isas- ja emashiirtel kasvajate esinemissagedust 2-aastases uuringus annustega 10, 30 ja 100 mg/kg. Suurim annus 100 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel kuni 14 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Kanaglifloosin suurendas testikulaarse Leydigi rakkude kasvaja esinemissagedust isastel rottidel kõikides testitud annustes (10, 30 ja 100 mg/kg); väiksem annus 10 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel umbes 1,5 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Suuremad kanaglifloosiini annused (100 mg/kg) suurendasid isastel ja emastel rottidel feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate esinemissagedust. AUC ekspositsiooni alusel on

30 mg/kg päevas feokromotsütoomide ja neeru tubulaarsete kasvajate korral umbes 4,5 korda suurem kui ekspositsioon ööpäevase kliinilise annuse 300 mg korral. Prekliiniliste ja kliiniliste mehhanistlike uuringute alusel peetakse Leydigi rakkude kasvajaid, neeru tubulaarseid kasvajaid ja feokromotsütoome rottidele spetsiifiliseks. Kanaglifloosinist indutseeritud neerutorukeste kasvajad ja feokromotsütoomid rottidel näivad olevat põhjustatud süsivesikute malabsorptsioonist kanaglifloosiini intestinaalset SGLT1 inhibeeriva toime tõttu rottide sooles; mehhanistlikud kliinilised uuringud ei ole näidanud süsivesikute malabsorptsiooni inimestel kanaglifloosiini annuste korral, mis kuni 2 korda ületavad inimestele soovitatava kliinilise annuse. Leydigi rakkude kasvajad on seotud luteiniseeriva hormooni (LH) sisalduse suurenemisega, mis on rottidel teadaolev Leydigi rakkude kasvajate tekkemehhanism. 12-nädalases kliinilises uuringus ei suurenenud kanaglifloosiniga ravitud meespatsientidel stimuleerimata luteiniseeriva hormooni sisaldus.

Metformiin

Konventsionaalsed ohutuse, farmakoloogia, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja viljakuse prekliiniliste uuringute andmed ei ole näidanud erilist kahjulikku toimet inimesele.

Keskkonnariski hindamine: Vokanameti toimeainete kanaglifloosiini ega metformiini kliinilise kasutamisega ei kaasne mingit mõju keskkonnale.

Kanaglifloosin/metformiin

Roti embrüonaalse ja lootelise arengu uuringus põhjustas ainult metformiin (300 mg/kg ööpäevas) luustumise puudumist/ebatäielikkust, samas kui ainult kanaglifloosinil (60 mg/kg ööpäevas) toimed puudusid. Kui kanaglifloosin/metformiini manustati annuses 60/300 mg/kg ööpäevas (ekspositsioonitasemed olid vastavalt 11 ja 13 korda suuremad kui 300/2000 mg kanaglifloosiini ja metformiini kliiniline ekspositsioon), olid toimed rohkem väljendunud kui ainult metformiini kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

150 mg/1000 mg:
Makrogool (3350)
Polüvinüülalkohol
Talk
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudel lastekindla korgi, isoleeriva katte ja kuivatusainega. Pudelist on 20 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendi suurused:

1 x 20 õhukese polümeerikattega tabletti.

1 x 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

180 (3 x 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/918/010 (20 tabletti)

EU/1/14/918/011 (60 tabletti)

EU/1/14/918/012 (180 tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23 aprill 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (PUDELID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vokanamet 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vokanamet 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vokanamet 150 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vokanamet 150 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanaglifloosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanaglifloosiinile ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanaglifloosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanaglifloosiinile ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanaglifloosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanaglifloosiinile ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanaglifloosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanaglifloosiinile ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

20 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti. Osa hulgapakendist, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tabletti)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tabletti)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tabletti)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tabletti)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tabletti)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tabletti)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tabletti)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tabletti)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tabletti)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tabletti)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tabletti)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI MÄRGIS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vokanamet 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vokanamet 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vokanamet 150 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vokanamet 150 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile ja 850 mg metformiinvēsinnikkloriidi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile ja 1000 mg metformiinvēsinnikkloriidi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile ja 850 mg metformiinvēsinnikkloriidi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile ja 1000 mg metformiinvēsinnikkloriidi.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

20 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tabletti)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tabletti)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tabletti)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tabletti)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tabletti)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tabletti)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tabletti)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tabletti)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tabletti)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tabletti)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tabletti)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SILT (hulgipakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vokanamet 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vokanamet 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vokanamet 150 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vokanamet 150 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
canagliflozinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgipakend: 180 (3 pudelit 60 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vokanamet 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vokanamet 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vokanamet 150 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vokanamet 150 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

kanaglifloosiin/metformiinvesinikkloriid

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vokanamet ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vokanameti võtmist
3. Kuidas Vokanameti võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vokanameti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vokanamet ja milleks seda kasutatakse

Vokanamet sisaldab kahte erinevat toimeainet: kanaglifloosiini ja metformiini. Need kaks toimeainet töötavad koos, aga erineval viisil, et kontrollida vere suhkrusisaldust täiskasvanud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Ravimit saab kasutada üksi või koos teiste ravimitega, mida te võib-olla kasutate oma 2. tüüpi suhkurtõve raviks [näiteks metformiin, insuliin, DPP-4 inhibiitor (nagu sitagliptiin, saksagliptiin või linagliptiin), sulfonüüluurea (nagu glimepiriid või plipisiid) või pioglitason], mis vähendavad veresuhkrusisaldust. Te võib-olla juba võtate oma 2. tüüpi suhkurtõve raviks neist ravimitest üht või enam. Vokanameti kasutatakse juhul, kui teie veresuhkrusisaldust ei saa piisavalt kontrollida metformiiniga üksi või koos teiste diabeediravimitega. Kui te juba kasutate kanaglifloosiini ja metformiini eraldi tablettidena, saab need asendada Vokanameti ühe tabletiga.

On tähtis, et jätkaksite oma meditsiiniõe või arsti käest saadud dieeti ja füüsilist koormust puudutavate nõuannete järgimist.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi

2. tüüpi suhkurtõbi on seisund, mille korral organism ei tooda piisavalt insuliini ja organismi toodetav insuliin ei toimi nii hästi, kui peaks. Samuti võib teie organism toota liiga palju suhkrut. Kui see juhtub, koguneb suhkur (glükoos) teie veres, mis võib põhjustada tõsiseid meditsiinilisi probleeme, nagu südamehaigus, neeruhaigus, pimedus ja amputeerimine.

2. Mida on vaja teada enne Vokanameti võtmist

Ärge võtke Vokanameti

- kui olete kanaglifloosini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on neeru- või maksaprobleemid;
- kui teil on raske infektsioon;
- kui te olete oma organismist kaotanud palju vedelikku (dehüdreeritud), nt pikaajalise või raske kõhulahtisuse tõttu või olete mitu korda järjest oksendanud;
- kui teil on diabeetiline koomaeelne seisund;
- kui teil on diabeetiline ketoatsidoos (diabeedi tüsistus suure veresuhkruisalduse, kiire kaalukaotuse, iivelduse või oksendamise);
- kui teil on hiljuti olnud südameinfarkt või kui teil on rasked vereringe probleemid, näiteks šokk või hingamisraskused;
- kui te tarvitate liigselt alkoholi (kas igapäevaselt või aeg-ajalt);
- kui teil on või on hiljuti olnud südamepuudulikkus.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vokanameti võtmist ja ravi ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kuidas ära hoida organismi vedelikupuudust (dehüdratsiooni);
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi (teie keha ei tooda üldse insuliini). Vokanameti ei tohi selle seisundi raviks kasutada;
- kui teil esineb kiire kehakaalu langus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, ülemäärane janu, kiirenenud sügav hingamine, segasus, ebatavaline unisus või väsimus, magusa lõhnaga hingeõhk, magus või metalli maitse suus või uriini või higi lõhna muutused, siis võtke koheselt ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse. Need sümptomid võivad olla diabeetilise ketoatsidoosi tunnusteks – see on seisund, mis võib teil tekkida suhkurtõve korral, kui ketokehade hulk teie uriinis või veres on suurenenud (see on nähtav analüüsidest). Risk diabeetilise ketoatsidoosi tekkeks võib olla suurem, kui olete kaua paastunud, tarvitate liigselt alkoholi, teil on tekkinud organismi vedelikupuudus (dehüdratsioon), teie insuliini annuseid on järsult vähendatud või teie organism vajab rohkem insuliini seoses kirurgilise operatsiooni või tõsise haigusega;
- kui teil on kunagi olnud raske südamehaigus või kui teil on olnud insult;
- kui te saate vererõhku langetavaid (hüpertensioonivastaseid) ravimeid ja teil on kunagi esinenud madal vererõhk (hüpotensioon). Rohkem teavet saate allpool asuvast lõigust: „Muud ravimid ja Vokanamet”.

Neerutalitlus

Enne ravi algust selle ravimiga ja ravi ajal kontrollitakse teie neere veretesti abil.

Olge tähelepanelik kõrvaltoimete suhtes.

Laktatsidoos on meditsiiniline hädaolukord ja seda peab ravima haiglas. Kui teil esineb mõni järgmine laktatsidoosi sümptom, milleks võivad olla iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, tõsine nõrkus, lihaskrambid, seletamatu kaalukaotus, kiire hingamine, külma- või ebamugavustunne, **lõpetage kohe Vokanameti tarvitamine ja võtke esimesel võimalusel ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse.** Vt lõik 4.

Operatsioonid ja röntgenikiirgus

Teavitage arsti, et te tarvitate Vokanameti, kui teile kavatakse teha:

- üld-, spinaal- või epiduraalanesteesia operatsioon. Võimalik, et te peate katkestama Vokanameti tarvitamise mõni päev enne ja pärast operatsiooni;
- röntgenuuring, kus teile süstitakse värvainet. Te peate katkestama Vokanameti tarvitamise enne röntgenuuringut või selle ajal ning vähemalt 2 päeva pärast seda. Enne kui te alustate uuesti Vokanameti tarvitamist, peab uurima teie neerutalitlust.

Teie arst otsustab, kas te vajate Vokanameti tarvitamise katkestamise ajal mõnda muud veresuhkruisaldust kontrollivat ravimit. On tähtis, et te järgite hoolikalt oma arsti juhiseid.

Uriini glükoosisisaldus

Kanaglifloosiini toimemehhanismi tõttu on selle ravimi võtmise ajal teie uriiniproov suhkrus (glükoosi) suhtes positiivne.

Lapsed ja noorukid

Vokanameti ei soovitata lastele ja alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Vokanamet

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Sest ravim võib mõjutada teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada selle ravimi toimet.

Eriti öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda allpool nimetatud ravimitest:

- insuliin või sulfonüüluurea (nagu glimepiriid või glipisiid) suhkurtõve raviks – teie arst võib teie annust vähendada, et vältida veresuhkrus liigset vähenemist (hüpoglükeemia);
- ravimid, mida kasutatakse vererõhu langetamiseks (antihüpertensiivsed ravimid), sealhulgas diureetikumid (kasutatakse organismist liigse vee eemaldamiseks, nimetatakse ka vee väljaajamise tabletiks), sest need ravimid võivad langetada teie vereõhku eemaldades liigse vee organismist. Liiga suure vedelikukao võimalikud sümptomid on toodud lõigu 4 („Võimalikud kõrvaltoimed”) alguses;
- naistepuna (taimne ravim depressiooni raviks);
- karbamasepiin, fenütoiin või fenobarbitaal (kasutatakse krampide raviks);
- efavirens või ritonaviir (kasutatakse HIV infektsiooni raviks);
- rifampitsiin (antibiootikum, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks);
- kolestüramiin (vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks mõeldud ravim) (vt lõik 3 „Kuidas Vokanameti võtta”);
- digoksiin või digitoksiin (ravim, mida kasutatakse teatud südameprobleemide raviks). Vajalik võib olla digoksiini- või digitoksiinisisalduse kontrollimine teie veres, kui seda ravimit võetakse koos Vokanametiga;
- dabigatran (verevedeldaja, mis vähendab verehüüvete tekkimise riski);
- alkoholi sisaldavad ravimid. Vt lõik „Vokanamet ja alkohol”;
- joodi sisaldavad kontrastained (röntgenuuringu ajal kasutatavad ravimid). Vt lõik „Operatsioonid ja röntgenikiirgus”;
- tsimetidiin (kasutatakse maoprobleemide raviks);
- kortikosteroidid (kasutatakse erinevate haiguste, nt raske nahapõletiku või astma, ravis), mida manustatakse suukaudselt, süstena või inhalatsiooni teel;
- beeta-2 agonistid (nt salbutamool või terbutaliin), mida kasutatakse astma ravis.

Vokanamet ja alkohol

Vältige antud ravimi kasutamise ajal suurte alkoholikoguste või alkoholi sisaldavate ravimite tarbimist. See on vajalik, sest alkoholi liigse tarbimise korral on teil suurem risk piimhappe kuhjumiseks veres (laktatsidoos). Risk on suurem, kui te olete juba paastunud, olete alatoitunud või kui teil on maksaprobleemid. Vt lõik „Olge tähelepanelik kõrvaltoimete suhtes” ja lõik 4.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist või kasutamise jätkamist nõu oma arsti või apteekriga.

Vokanameti üht koostisosa kanaglifloosiini ei tohi raseduse ajal võtta. Niipea kui te saate teada, et olete rase, rääkige oma arstiga, kuidas oleks kõige parem Vokanameti kasutamata oma veresuhkrusisaldust kontrolli all hoida.

Ärge kasutage seda ravimit imetamise ajal. Pidage nõu oma arstiga, kas lõpetada selle ravimi võtmine või lõpetada imetamine.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vokanametil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimisele, jalgrattaga sõitmisele ning seadmete ja masinate käsitlemise võimele. Siiski on teatatud peeringlusest või peapööritysest, mis võib mõjutada teie võimet juhtida autot, sõita jalgrattaga või kasutada masinaid ja seadmeid.

Vokanameti võtmine koos suhkurtõve ravimitega, mida nimetatakse sulfonüüluureateks (nagu glimepiriid või glipisiid), või insuliiniga võib suurendada hüpotükeemia (väike veresuhkruisaldus) tekkimise risk. Nähtude hulka kuuluvad hägune nägemine, huulte kipitus, higistamine, kahvatus, meeleolu muutused või ärevus- või segasustunne. See võib mõjutada teie võimet juhtida autot, sõita jalgrattaga ning kasutada tööriistu ja masinaid. Teatage nii kiiresti kui võimalik oma arstile, kui teil tekivad väikese veresuhkruisalduse sümptomid.

3. Kuidas Vokanameti võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

- Vokanameti annus on üks tablett kaks korda päevas.
- Vokanameti annuse suurus sõltub teie tervises seisundist ning kanaglifloosini ja metformiini kogusest, mis on vajalik teie veresuhkruisalduse kontrollimiseks.
- Arst kirjutab teile välja sobiva tugevusega ravimi.

Selle ravimi võtmine

- Neelake tablett alla tervelt koos poole klaasi veega.
- Parim on võtta tablett koos toiduga. See vähendab seedehäirete tekke võimalust.
- Proovige seda võtta iga päev samal ajal. See aitab meeles pidada tableti võtmist.
- Kui teie arst on määranud kanaglifloosini koos mis tahes kolesteroolisisaldust vähendavate ravimitega (nt kolestüramiin), peate te võtma seda ravimit vähemalt 1 tund enne või 4...6 tundi pärast kolesteroolisisaldust vähendavate ravimite võtmist.

Teie arst võib Vokanameti välja kirjutada koos teise veresuhkruisaldust vähendava ravimiga. Pidage meeles, et peate võtma kõiki ravimeid nii, nagu teie arst on teile selgitanud.

Dieet ja füüsiline aktiivsus

Suhkurtõve kontrollimiseks peate jälgima oma arsti, apteekri või meditsiiniõe soovitusi toitumise ja füüsilise aktiivsuse suhtes. Eriti kui te järgite diabeetilist kaalukontrolli dieeti, jätkake selle järgimist ka selle ravimi kasutamise ajal.

Kui te võtate Vokanameti rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate seda ravimit ettenähtust rohkem, rääkige sellest kohe arstile.

Kui te unustate Vokanameti võtta

- Kui te unustate annuse võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Aga kui on juba peaaegu järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus vahele.
- Ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Vokanameti võtmise

Teie veresuhkruisaldus võib suurened, kui lõpetate selle ravimi võtmise. Ärge lõpetage selle ravimi võtmist oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage kohe Vokanameti võtmine ja võtke esimesel võimalusel ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse, kui märkate mõnda järgmist rasket kõrvaltoimet:

Laktatsidoos (väga harv, võib tekkida kuni 1 inimesel 10 000st)

- liigne piimhappe sisaldus veres (laktatsidoos). See on sagedasem neeruprobleemidega inimestel. Laktatsidoosi võib põhjustada ka liigne alkoholitarbimine või pikaajaline paastumine. Laktatsidoosi võimalikud nähud on:
 - iiveldus või oksendamine,
 - kõhuvalu,
 - tugev nõrkus,
 - lihaskrambid,
 - seletamatu kaalukaotus,
 - hingeldamine,
 - külma- või ebamugavustunne.

Lõpetage Vokanameti võtmine ja teatage niipea kui võimalik arstile, kui märkate mõnda järgmist rasket kõrvaltoimet:

Dehüdratsioon (aeg-ajalt, võib tekkida kuni 1 inimesel 100st)

- liigne vedelikukaotus organismist (dehüdratsioon). See esineb sagedamini eakatel patsientidel (≥ 75 aasta), neeruprobleemidega patsientidel ja vett väljaajavaid tablette (diureetikume) võtvatel patsientidel. Dehüdratsiooni võimalikud nähud on:
 - pearingluse tunne;
 - minestamine või pearinglus või minestamine püstitõusmisel;
 - väga kuiv või kleepuv suu, tugev janu; tugev nõrkus- või väsimustunne;
 - uriinikoguse vähenemine või puudumine;
 - südame löögisageduse kiirenemine.

Võtke koheselt ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

Diabeetiline ketoatsidoos (harv, võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)

Need on diabeetilise ketoatsidoosi tunnused (vt ka lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)

- ketokehade hulga suurenemine teie uriinis või veres
- kiire kaalulangus
- iiveldus või oksendamine
- kõhuvalu
- ülemäärane janu
- kiirenenud sügav hingamine
- segasus
- ebataoline unisus või väsimus
- magusa lõhnaga hingeõhk, magus või metalli maitse suus või uriini või higi lõhna muutused.

See seisund võib tekkida sõltumata teie veresuhkru tasemest. Arst võib otsustada, et teie ravi Vokanametiga tuleb ajutiselt peatada või lõpetada.

Kui täheldate endal ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest, võtke kohe ühendust oma arstiga:

Hüpoglükeemia (väga sage, võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- väike veresuhkrusisaldus (hüpoglükeemia) – selle ravimi võtmine koos insuliini või sulfonüüluureaga (nagu glimepiriid või glipisiid). Hüpoglükeemia võimalikud nähud on:
 - nägemise hägustumine;

- huulte kipitus;
- värinad, higistamine, kahvatus;
- meeleolumuutused või ärevustunne või segasus.

Teie arst räägib teile, kuidas ravida hüpopglükeemiat ja mida teha, kui tekivad ülalkirjeldatud nähud.

Muud ainult kanaglifloosinist põhjustatud kõrvaltoimed:

Väga sage:

- vaginaalne seeninfektsioon.

Sage: (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- peenise või eesnaha lööve või punetus (seeninfektsioon);
- kuseteede infektsioonid;
- muutunud urineerimine (sealhulgas sagedamini või suuremas koguses urineerimine, äkiline vajadus urineerida, vajadus urineerida öösel);
- kõhukinnisus;
- janutunne;
- iiveldus;
- vereproovid võivad näidata muutusi vererasva (kolesterooli) sisalduses ja punaste vereliblede arvu (hematokrit) suurenemist.

Aeg-ajalt:

- lööve või punane nahk – see võib olla sügelev ja esineda võivad nahapinnast kõrgemad paapulid, immitseda vedelikku või villiline lööve;
- nõgestõbi;
- vereproovid võivad näidata muutusi neerutalitluses (kratiiniini- või uureasisalduse suurenemine) või kaaliumisisalduse suurenemine;
- vereproovid võivad näidata vere fosfaadisisalduse suurenemist;
- luumurd;
- neerupuudulikkus (peamiselt organismi liigse vedelikukaotuse tagajärjel).

Teadmata

- raske allergiline reaktsioon (võib hõlmata näo, huulte, suu, keele või kurgu turset, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust).

Ainult metformiini tarvitamisel esinevad kõrvaltoimed, mida ei ole kirjeldatud kanaglifloosini puhul:

- Väga sage: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu kadumine.
- Sage: metallimaitse suus (maitsemeele häired).
- Väga harv: vitamiin B₁₂ sisalduse vähenemine (võib põhjustada aneemiat –punaste vereliblede väike arv), maksatalitluse testide häired, hepatiit (maksaprobleem) ja sügelus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),* kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vokanameti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vokanamet sisaldab

- Toimeained on kanaglifloosin ja metformiinvesinikkloriid.
 - Üks 50 mg/850 mg tablett sisaldab 50 mg kanaglifloosini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
 - Üks 50 mg/1000 mg tablett sisaldab 50 mg kanaglifloosini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
 - Üks 150 mg/850 mg tablett sisaldab 150 mg kanaglifloosini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
 - Üks 150 mg/1000 mg tablett sisaldab 150 mg kanaglifloosini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
- Teised koostisosad on:
 - Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, hüpromelloos, kroskarmelloosnaatrium ja magneesiumstearaat.
 - Õhuke polümeerikate:
 - 50 mg/850 mg tabletid: makrogool (3350), polüvinüülalkohol, talk, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).
 - 50 mg/1000 mg tabletid: makrogool (3350), polüvinüülalkohol, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).
 - 150 mg/850 mg tabletid: makrogool (3350), polüvinüülalkohol, talk, titaandioksiid (E171) ja kollane raudoksiid (E172).
 - 150 mg/1000 mg tabletid: makrogool (3350), polüvinüülalkohol, talk, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).

Kuidas Vokanamet välja näeb ja pakendi sisu

- Vokanamet 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on roosad, kapslikujulised, 20 mm pikad, mille ühel küljel on pimetrükk „CM” ja teisel küljel „358”.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on beežid, kapslikujulised, 21 mm pikad, mille ühel küljel on pimetrükk „CM” ja teisel küljel „551”.
- Vokanamet 150 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on helekollased, kapslikujulised, 21 mm pikad, mille ühel küljel on pimetrükk „CM” ja teisel küljel „418”.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on lillad, kapslikujulised, 22 mm pikad, mille ühel küljel on pimetrükk „CM” ja teisel küljel „611”.

Vokanamet on müügil HDPE materjalist lapsekindla korgiga pudelites. Pakendi suurused: karbid, mis sisaldavad 20, 60 ja 180 tabletiga (3 pudelit, milles igas on 60 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.