I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Vokanamet 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Vokanamet 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Vokanamet 150 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Vokanamet 150 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Vokanamet 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Vokanamet 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Vokanamet 150 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Vokanamet 150 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tablett on 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 patsientidele:

- patsientidel, kelle puhul ainult metformiini maksimaalselt talutavad annused ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli;
- kombinatsioonis teiste suhkurtõve ravimitega patsientidel, kelle puhul metformiin ja need ravimid ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli;
- patsientidel, kes juba tarvitavad kanagliflosiini ja metformiini kombinatsiooni eraldi tablettidena.

Uuringutulemused, mis puudutavad kombinatsioonravisid, mõju glükeemilisele kontrollile ja kardiovaskulaarsetele sündmustele, ning uuritud populatsioonide andmed vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m^2)

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 kanagliflosiini kaks korda ööpäevas ja lisaks juba tarvitatav või lähim terapeutiliselt sobilik metformiini annus. Patsientidel, kes taluvad 50 mg kanagliflosiini sisaldavat Vokanameti annust ja kes vajavad tõhusamat kontrolli vere glükoosisisalduse üle, võib Vokanametis sisalduva kanagliflosiini kaks korda ööpäevas võetavat annust suurendada 150 mg-ni (vt allpool ja lõik 4.4).

Patsiendid, kes lähevad üle kanagliflosiini ja metformiini eraldi tablettidelt

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

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

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

Ettevaatlik tuleb olla, kui 50 mg kanagliflosiini sisaldava Vokanameti annust suurendatakse 150 mg-ni patsientidel vanuses ≥ 75 aasta, teadaolevalt kardiovaskulaarse haigusega patsientidel või patsientidel, kellel kanagliflosiiniga 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 kanagliflosiini 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
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 kanagliflosiinist tingitud vedelikumahu vähenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerukahjustus
Vokanamet on vastunäidustatud raske neerupuudulikkusega patsientidele (eGFR < 30 ml/min) (vt lõik 4.3).

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata eGFR ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatult jagada 2...3 annuseks.

Patsientidel, kelle eGFR on alla 60 ml/min/1,73 m^2, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui puudub Vokanameti sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid (vt tabel 1).

Tabel 1. Soovitused annuse kohandamiseks

eGFR ml/min/1,73 m^2	Metformiin	Kanagliflosiin
60…89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Maksimaalne ööpäevane koguannus on 300 mg.
45…59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Kanagliflosiinravi ei tohi alustada. Patsiendid, kes taluvad kanagliflosiini, võivad jätkata ravimi kasutamist maksimaalse ööpäevase koguannusega 100 mg.
30…44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Kanagliflosiini ei tohi kasutada.
< 30	Metformiin on vastunäidustatud.	Kanagliflosiini ei ole uuritud raske neerukahjustusega patsientidel.

Maksakahjustus
Toimeaine metformiini tõttu on maksapuudulikkusega patsientidele Vokanameti kasutamine vastunäidustatud (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 käes, võib patsient jätta ununenud annuse vahele ja võtta ravimpreparaadi järgmisel ettenähtud ajal.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos);
- Diabeetiline koomaeelne seisund;
- Raske neerupuudulikkus (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) (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

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, palavik või vähenenud vedelikutarbimine) tuleb Vokanameti kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Vokanamet-ravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja mittesteroidsed põletikuvastased ained [MSPVA-d]) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholitarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaaegne paastumine ja mis tahes hüpoksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente ja/või hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient katkestama ravi Vokanametiga ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorseteks tulemusteks on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

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

Neerufunktsioon

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 MSPVA-dega.

Kanagliflosiini efektiivsus glükeemilise kontrolli tagamisel sõltub neerufunktsioonist. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel on efektiivsus vähenenud ning raske neerukahjustusega patsientidel tõenäoliselt puudub (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kelle eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 või CrCl < 60 ml/min, on seoses veremahu vähenemisega teatatud kõrvaltoimete esinemissageduse tõusust (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon), eeskätt 300 mg annuse kasutamisel. Lisaks sellele on neil patsientidel teatatud rohkematest kaaliumi taseme tõusu juhtudest ning seerumi kreatiniinisisalduse ja vere jääklämmastiku (BUN) tasemete suuremast tõusust (vt lõik 4.8).

Seetõttu peab piirduma kanagliflosiini annusega 100 mg ööpäevas, kui patsiendi eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 või CrCl < 60 ml/min, ning kanagliflosiini ei tohi kasutada glükeemilise kontrolli eesmärgil patsientidel, kelle eGFR on püsivalt < 45 ml/min/1,73 m^2 või CrCl < 45 ml/min (vt lõik 4.2).

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine poolt indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiin kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb Vokanameti kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Kirurgia

Et Vokanamet sisaldab metformiini, peab Vokanameti võtmise katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või periduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taasalustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

Vitamiin B12 vähenenud imendumine / puudulikkus

Metformiin võib vähendada vitamiin B12 sisaldust seerumis. Risk vitamiin B12 sisalduse vähenemiseks suureneb koos metformiini annuse suurenemise ja ravi kestusega ja/või patsientidel, kellel on teadaolevalt vitamiin B12 puudulikkust põhjustavaid riskitegureid. Vitamiin B12 puudulikkuse kahtluse korral (nt aneemia või neuropaatia) tuleb jälgida vitamiin B12 sisaldust seerumis. Patsiendid, kellel on vitamiin B12 puudulikkuse riskitegureid, võivad vajada perioodilist vitamiin B12 sisalduse jälgimist. Ravi metformiiniga tuleb jätkata seni, kuni see on talutav ega ole vastunäidustatud, ning patsient peab saama sobivat vitamiin B12 puudulikkust korrigeerivat ravi vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

Kasutamine patsientidel, kellel esineb vedelikumahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete risk

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

Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel kanagliflosiinist põhjustatud vererõhu langus võib kujutada riski, näiteks patsiendid, kellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus, patsiendid, kelle eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, 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 kanagliflosiiniga 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 kanagliflosiiniga (vt lõik 4.8).

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid vedelikumahu vähenemise sümptomitest. Kanagliflosiini 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 SGLT2 inhibiitoritega (sh kanagliflosiin) ravitud patsientidel teatatud diabeetilisest ketoatsidoosist (DKA) (sh eluohtlikud ja surmaga lõppenud juhud). 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 kanagliflosiini suuremate annuste kasutamisel. DKA risk on ilmselt suurem mõõduka kuni raske neerufunktsiooni langusega patsientidel, kes vajavad insuliini.

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 ravi Vokanametiga otsekohe peatada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes on hospitaliseeritud ägedate tõsiste meditsiiniliste seisundite tõttu. Võimalusel tuleb Vokanameti kasutamine lõpetada sobivaks ajaperioodiks (mõned päevad) enne suuremahulist kirurgilist operatsiooni, sh kõhuõõne ja bariaatrilised operatsioonid, või enne mis tahes teisi invasiivseid protseduure, mis on seotud pikemaajalise paastumisega. Soovitatav on jälgida ketoonide sisaldust seerumis. Kaaluda alternatiivset hüperglükeemiavastast ravi, sh insuliini.

Ketoonide sisalduse määramist verest eelistatakse määramisele uriinist. Ravi Vokanametiga võib taasalustada, kui ketoonide sisaldus on normis ja patsiendi seisund on stabiliseerunud.

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

Pärast Vokanameti kasutamise katkestamist võib mõnedel patsientidel esineda prolongeeritud diabeetiline ketoatsidoos st see võib kesta kauem, kui võiks eeldada kanagliflosiini plasma poolväärtusaja järgi (vt lõik 5.2). Täheldatud on prolongeeritud glükosuuriat koos püsiva diabeetilise ketoatsidoosiga. Prolongeeritud diabeetilise ketoatsidoosi perioodid võivad olla seotud kanagliflosiinist sõltumatute teguritega. Prolongeeritud diabeetilist ketoatsidoosi võib soodustada insuliinipuudulikkus, mis tuleb korrigeerida, kui see on leidnud kinnitust.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk DKA tekkeks, sh väikese beetarakkude funktsionaalse reserviga patsiendid (sh II tüübi 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.

Kanagliflosiini 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.

Alajäseme amputatsioonid

Pikaajalistes kanagliflosiini kliinilistes uuringutes 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel on kardiovaskulaarne haigus või vähemalt 2 kardiovaskulaarse haiguse riskitegurit, seostati kanagliflosiini alajäseme amputatsiooni riski suurenemisega võrreldes platseeboga (vastavalt 0,63 *vs*. 0,34 sündmust 100 patsientaasta kohta) ning see suurenemine esines enamasti varvaste ja pöia puhul (vt lõik 4.8). Pikaajalises kliinilises uuringus 2. tüüpi diabeediga ja diabeetilise neeruhaigusega patsientidel ei täheldatud alajäseme amputatsiooni riski erinevusi patsientidel, kes said ravi 100 mg kanagliflosiiniga võrreldes platseeboga. Selles uuringus rakendati allpool kirjeldatud ettevaatusmeetmeid. Kuna selle kõrvaltoime mehhanism ei ole välja selgitatud, on teadmata ka amputatsiooni riskitegurid, välja arvatud üldised riskitegurid.

Enne ravi alustamist Vokanametiga tuleb kaaluda patsiendi anamneesis olevaid riskitegureid, mis võivad suurendada amputatsiooniriski. Ettevaatusabinõuna tuleb kaaluda suure amputatsiooniriskiga patsientide hoolikat jälgimist ning patsientide nõustamist teemal, kui tähtis on rutiinne ennetav jalahooldus ning piisava hüdreerituse tagamine. Samuti tuleb kaaluda ravi lõpetamist Vokanametiga patsientidel, kellel arenevad amputatsioonieelsed seisundid, nagu alajäseme nahahaavand, infektsioon, osteomüeliit või gangreen.

Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)

SGLT2 inhibiitoreid kasutanud nais- ja meespatsientidel on turuletulekujärgselt teatatud lahkliha nekrotiseerivast fastsiidist (nimetatakse ka Fournier' gangreeniks). Tegemist on harvaesineva, kuid tõsise ja potentsiaalselt eluohtliku tüsistusega, mis vajab kiireloomulist kirurgilist sekkumist ja antibiootikumravi.

Patsientidel tuleb soovitada pöörduda arsti poole, kui neil esinevad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, erüteem või turse genitaal- või lahklihapiirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega. Tuleb pidada meeles, et enne nekrotiseeriva fastsiidi teket võib patsiendil esineda urogenitaalinfektsioon või lahkliha abstsess. Fournier' gangreeni kahtluse korral tuleb Vokanameti võtmine lõpetada ja alustada viivitamata ravi (sh antibiootikumravi ja kirurgiline puhastamine).

Tõusnud hematokrit

Kanagliflosiinraviga täheldati haematokriti tõusu (vt lõik 4.8), seetõttu on vajalik hoolikas jälgimine juba tõusnud hematokritiga patsientidel.

Eakad

Eakatel patsientidel võib esineda vedelikumahu vähenemise suurem risk, neid ravitakse suurema tõenäosusega diureetikumidega ja neil võib esineda neerutalitluse kahjustus. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat teatati kanagliflosiinraviga 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 kanagliflosiini 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, mis harvadel juhtudel viis fimoosini ja/või ümberlõikamiseni. Enamikku genitaalide seeninfektsioonidest raviti toopiliste seenevastaste ravimitega, mille oli välja kirjutanud tervishoiutöötaja või oli patsient ise ravinud, jätkates samal ajal ravi Vokanametiga.

Kuseteede infektsioonid

Turuletulekujärgselt on kanagliflosiiniga ravitud patsientidel teatatud tüsistunud kuseteede infektsioonide juhtudest (sh püelonefriit ja urosepsis), mis viisid tihti ravi katkestamiseni. Tüsistunud kuseteede infektsioonidega patsientidel tuleb kaaluda kanagliflosiini kasutamise ajutist katkestamist.

Südamepuudulikkus

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

Uriini laboratoorne hindamine

Oma toimemehhanismi tõttu on Vokanameti võtvatel patsientidel uriini glükoositest positiivne.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vokanametiga ei ole farmakokineetilisi ravimite koostoimete uuringuid läbi viidud. Samas on antud uuringuid läbi viidud toimeainetega (kanagliflosiin ja metformiin) eraldi. Kanagliflosiini (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 hüpoglükeemiat. Seetõttu võib hüpoglükeemia 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 glükuroniidkonjugatsiooni 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 ravimpreparaate metaboliseerivate ensüümide indutseerija) täheldati kanagliflosiini plasmakontsentratsiooni (kõveraaluse 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 glükoosisisalduse 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 glükoosisisalduse 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 (etünüülöstradiool ja levonorgestreel), 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.

Liitium
SGLT2 inhibiitori samaaegne kasutamine liitiumiga võib vähendada liitiumi kontsentratsioone seerumis. Ravi ajal kanagliflosiiniga tuleb hoolikamalt jälgida liitiumi kontsentratsioone seerumis (eriti ravi alustamisel ja annuste muutmise korral).

Dabigatraan
Kanagliflosiini (nõrk P-gp inhibiitor) koosmanustamise toimet dabigatraaneteksilaadile (P-gp substraat) ei ole uuritud. Et dabigatraani kontsentratsioonid võivad kanagliflosiini juuresolekul suureneda, tuleb jälgida veritsuse või aneemia sümptomeid, kui dabigatraani kombineeritakse kanagliflosiiniga.

Simvastatiin
Kanagliflosiini 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 kanagliflosiini 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 kanagliflosiinil püsikontsentratsioonide juures olulist toimet metformiini, suukaudsete kontratseptiivide (etünüülöstradiool ja levonorgestreel), glibenklamiidi, paratsetamooli, hüdroklorotiasiidi või varfariini farmakokineetikale.

Toimed ravimpreparaatidele/laboratoorsetele analüüsidele

1,5-AG analüüs

Kanagliflosiini 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 kasutavatel patsientidel kasutama 1,5-AG analüüsi glükeemiliseks kontrolliks. Rohkema teabe saamiseks on soovitatav pöörduda kasutatava 1,5-AG analüüsi tootja poole.

Metformiin

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

Et Vokanameti toimeaineks on metformiin (vt lõik 4.4), on alkoholimürgistus seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral. Alkoholi ja alkoholi sisaldavate ravimite tarbimist tuleb vältida.

Jodeeritud kontrastained

Radioloogiliste uuringute käigus joodi sisaldavate kontrastainete veenisisene manustamine võib viia neerupuudulikkuseni, mille tagajärjel kuhjub metformiin ja suureneb laktatsidoosi tekke oht. Röntgenuuringute puhul tuleb Vokanameti kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne (vt lõigud 4.2 ja 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 soovituste järgi ja diabeediravimite skeemi muutmist, kui samal ajal manustatakse katioonseid ravimeid, mis erituvad neerutorukeste kaudu (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovitavat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklooksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Alustades nende ravimite kasutamist või kasutades neid ravimeid kombinatsioonis Vokanametiga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Glükokortikoididel (süsteemselt ja paikselt 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 kanagliflosiini või Vokanameti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Kanagliflosiiniga läbi viidud katsed loomadel on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Suur hulk registripõhisest kohortuuringust ja avaldatud andmetest (metaanalüüsid, kliinilised uuringud ja registrid) metformiini kasutamise kohta rasedatel saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseduse tulemused) ei näita 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 kanagliflosiiniga katkestada.

Imetamine

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

Fertiilsus

Vokanameti toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Loomkatsed ei näita kanagliflosiini 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 hüpoglükeemia 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

Kanagliflosiini ohutust hinnati 22 645 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, sealhulgas hinnati kanagliflosiini ja metformiini kombinatsioonravi 16 334 patsiendil. Lisaks viidi läbi 18 nädala pikkune topeltpime platseebokontrolliga 2. faasi uuring, kus 279 patsiendist 186 said kaks korda ööpäevas lisaks metformiinile täiendava ravina kanagliflosiini (50 mg või 150 mg kanagliflosiini 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 pioglitasooniga) 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 ≥ 0,5%-l kõigist kanagliflosiiniga 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 kanagliflosiini programmist (platseebo ja aktiivse kontrolliga uuringud) pärinevate andmetega viidi läbi teatatud kõrvaltoimete hindamiseks, et tuvastada kõrvaltoimed (vt tabel 2) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 toodud kõrvaltoimed põhinevad ülalkirjeldatud platseebo- ja aktiivse kontrolliga uuringute ühendatud analüüsil. Tabelis on toodud ka kanagliflosiini 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 (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimed (MedDRA) platseebo-[e] ja aktiivse kontrolliga uuringutest[e] ja turuletulekujärgsest kogemusest tabelina

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	**Kõrvaltoime**
Infektsioonid ja infestatsioonid	
väga sage	Vulvovaginaalne kandidiaas[b, j]
sage	Balaniit või balanopostiit[b, k], kuseteede infektsioon[c] (turuletulekujärgselt on teatatud püelonefriidist ja urosepsisest)
teadmata	Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)[d]
Immuunsüsteemi häired	
harv	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	
väga sage	Hüpoglükeemia koos insuliini või sulfonüüluureaga[c]
aeg-ajalt	Dehüdratsioon[a]
harv	Diabeetiline ketoatsidoos[b]
Närvisüsteemi häired	
aeg-ajalt	Posturaalne pearinglus[a], sünkoop[a]
Vaskulaarsed häired	
aeg-ajalt	Hüpotensioon[a], ortostaatiline hüpotensioon[a]
Seedetrakti häired	
sage	Kõhukinnisus, janu[f], iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
aeg-ajalt	Valgusülitundlikkus, lööve[g], urtikaaria
harv	Angioödeem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
aeg-ajalt	Luumurd[h]

Neerude ja kuseteede häired	
sage aeg-ajalt	Polüuuria või pollakisuuria[i] Neerupuudulikkus (peamiselt vedelikumahu vähenemise kontekstis)
Uuringud	
sage aeg-ajalt	Düslipideemia[l], hematokriti suurenemine[b, m] Vere kreatiniinisisalduse suurenemine[b, n], vere uureasisalduse suurenemine[b, o], vere kaaliumisisalduse suurenemine[b, p], vere fosfaadisisalduse suurenemine[q]
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid	
aeg-ajalt	Alajäseme (enamasti varvaste ja pöia) amputatsioonid, eeskätt patsientidel, kellel on suur risk südamehaiguse tekkeks[b]

[a] Seotud vedelikumahu vähenemisega; vt lõik 4.4 ja valitud kõrvaltoimete kirjeldus allpool.

[b] Vt lõik 4.4 ja valitud kõrvaltoimete kirjeldus allpool.

[c] Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus allpool.

[d] Vt lõik 4.4.

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

[f] Janu hõlmab termineid „janu", „suukuivus" ja „polüdipsia".

[g] Lööve hõlmab mõisteid „erütematoosne lööve", „generaliseerunud lööve", „makulaarne lööve", „makulopapulaarne lööve", „papulaarne lööve", „sügelev lööve", „pustulaarne lööve" ja „vesikulaarne lööve".

[h] Seotud luumurruga; vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus allpool.

[i] Polüuuria või pollakisuuria hõlmab mõisteid „polüuuria", „pollakisuuria", „uriinipakitsus", „noktuuria" ja suurenenud uriinikogus".

[j] Vulvovaginaalne kandidoos hõlmab mõisteid „vulvovaginaalne kandidoos", „vulvovaginaalne seeninfektsioon", „vulvovaginiit", „vaginaalne infektsioon", „vulviit" ja „genitaalne seeninfektsioon".

[k] Balaniit või balanopostiit hõlmab mõisteid „balaniit", „balanopostiit", „*Candida* balaniit" ja „suguelundite seeninfektsioon".

[l] Keskmine protsendiline suurenemine algtasemest kanagliflosiin 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%.

[m] Keskmine muutus algtasemel hematokritis oli vastavalt 2,4% ja 2,5% 100 mg ja 300 mg kanagliflosiinil võrreldes 0,0%-ga platseebol.

[n] Keskmine protsendiline muutus algtasemel kreatiniinis oli vastavalt 2,8% ja 4,0% 100 mg ja 300 mg kanagliflosiinil võrreldes 1,5%-ga platseebol.

[o] Keskmine protsendiline muutus algtasemes vere jääklämmastikus oli vastavalt 17,1% ja 18,0% kanagliflosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 2,7% platseebol.

[p] Keskmine protsendiline muutus algtasemes vere kaaliumisisalduses oli vastavalt 0,5% ja 1,0% kanagliflosiin 100 mg ja 300 mg võrreldes 0,6% platseebol.

[q] Keskmine protsendiline muutus algtasemes seerumi fosfaadisisalduses oli 100 mg kanagliflosiinil 3,6% ja 300 mg kanagliflosiinil 5,1% võrreldes 1,5%-ga platseebol.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Alajäseme amputatsioonid

2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli kardiovaskulaarne haigus või vähemalt 2 kardiovaskulaarse haiguse riskitegurit, seostati kanagliflosiini alajäseme amputatsiooni suurenenud riskiga, nagu selgus CANVAS ühendprogrammist, mis koosnes uuringutest CANVAS ja CANVAS-R - kahest suurest pikaajalisest randomiseeritud platseebokontrolliga uuringust, milles hinnati 10 134 patsienti. Suundumus ilmnes varakult, juba esimese 26 ravinädala jooksul. Uuringutes CANVAS ja CANVAS-R jälgiti patsiente keskmiselt vastavalt 5,7 ja 2,1 aastat. Sõltumata sellest, kas patsient sai ravi kanagliflosiini või platseeboga, oli amputatsiooniirisk kõige suurem neil patsientidel, kellel oli uuringueelses anamneesis varasem amputatsioon, perifeersete veresoonte haigus või neuropaatia.

Alajäseme amputatsiooni risk ei olnud annusega seotud. CANVAS ühendprogrammi amputatsioonitulemused on esitatud tabelis 3.

Pikaajalises renaalsete tulemuste uuringus 4397 patsiendil, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja diabeetiline neeruhaigus, puudusid alajäseme amputatsiooni riski erinevused 100 mg kanagliflosiini kasutamisel võrreldes platseeboga (vastavalt 1,2 *vs*. 1,1 sündmust 100 patsientaasta kohta [HR: 1,11; 95% CI 0,79; 1,56]) (vt lõik 4.4). Teistes kanagliflosiiniga läbi viidud 2. tüüpi diabeedi uuringutes, mis hõlmasid 8114 patsiendist koosnevat suhkurtõve üldpopulatsiooni, ei täheldatud alajäseme amputatsiooni riski erinevusi võrreldes kontrollrühmaga.

Tabel 3. Amputatsioonide koondanalüüs uuringutes CANVAS ja CANVAS-R

	Platseebo N = 4344	**kanagliflosiin N = 5790**
Sündmusega isikute koguarv, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Haigestumuskordaja (100 patsientaasta kohta)	0,34	0,63
Riskitiheduste suhe (95% CI) *vs.* platseebo		1,97 (1,41; 2,75)
Väiksemahuline amputatsioon, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Suuremahuline amputatsioon, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Märkus. Haigestumuse aluseks on vähemalt ühe amputatsiooniga patsientide arv, mitte amputatsioonisündmuste koguarv. Patsiendijälgimise arvestus algas 1. päevast pärast esmakordset amputatsiooni. Mõnedel patsientidel tuli läbi teha rohkem kui üks amputatsioon. Väikse- ja suuremahuliste amputatsioonide osakaalu aluseks on iga patsiendi kõige kõrgem amputatsioonitase.

* Varvas või pöid

† Hüppeliiges, põlve alt või põlve pealt

Kõigist CANVAS programmis amputatsiooni läbinud isikutest olid mõlemas ravirühmas kõige sagedasemad (71%) amputatsioonikohad varvas ja pöid (vt tabel 3). Korduvaid amputatsioone (mõnel juhul mõlemat alajäset haaravaid) täheldati harva ning nende osakaalud olid mõlemas ravirühmas sarnased.

Mõlemas ravirühmas olid amputatsioonivajadust põhjustanud meditsiinisündmusteks kõige sagedamini alajäseme infektsioonid, diabeetilised jalahaavandid, perifeersete arterite haigus ja gangreen (vt lõik 4.4).

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 sünkoop) esinemissagedus 1,2% 100 mg kanagliflosiini (üks kord ööpäevas), 1,3% 300 mg kanagliflosiini (üks kord ööpäevas) ja 1,1% platseebo puhul. Kahes aktiivse kontrolliga uuringus oli esinemissagedus kanagliflosiini rühmas sarnane võrdlusravimite puhul täheldatuga.

Ühes pikaajalistest suunatud kardiovaskulaarsetest uuringutest (CANVAS), kus patsiendid olid üldiselt vanemad ja diabeetiliste tüsistuste esinemissagedus suurem, olid vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete haigestumuskordajad 100 mg kanagliflosiini, 300 mg kanagliflosiini ja platseebo puhul vastavalt 2,3, 2,9 ja 1,9 sündmust 100 patsientaasta kohta.

Nende kõrvaltoimete riskitegurite hindamiseks viidi läbi 13 kontrollitud III ja IV faasi uuringu patsientide suurem ühendatud analüüs (N = 12 441), mis hõlmas mõlemat kanagliflosiini annust. Ühendatud analüüsis esines lingudiureetikume saavatel patsientidel, algse eGFR-iga 30 ml/min/1,73 m^2 kuni < 60 ml/min/1,73 m^2 patsientidel ja ≥ 75 aasta vanustel patsientidel üldiselt nende kõrvaltoimete suurem esinemissagedus. Lingudiureetikume saavatel patsientidel olid haigestumuskordajad 100 mg kanagliflosiini puhul 5,0 ja 300 mg kanagliflosiini puhul 5,7 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta võrreldes 4,1-ga kontrollrühmas. Algse eGFR-iga 30 ml/min/1,73 m^2 kuni < 60 ml/min/1,73 m^2 patsientidel olid haigestumuskordajad 100 mg kanagliflosiini puhul 5,2 ja 300 mg kanagliflosiini puhul 5,4 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta võrreldes 3,1-ga kontrollrühmas. ≥ 75 aasta vanustel patsientidel olid

haigestumuskordajad 100 mg kanagliflosiini puhul 5,3 ja 300 mg kanagliflosiini puhul 6,1 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta võrreldes 2,4-ga kontrollrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kardiovaskulaarses uuringus ja suuremas ühendatud analüüsis, samuti suunatud renaalsete tulemuste uuringus ei esinenud kanagliflosiiniga sagedamini ravi katkestamist vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete tõttu ega vähenenud vedelikumahuga seotud raskeid kõrvaltoimeid.

Hüpoglükeemia kasutamisel täiendava ravina koos insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava ravimiga

Ravirühmades, sealhulgas platseeborühmas, oli kasutamisel monoteraapiana või täiendava ravina metformiinile hüpoglükeemia esinemissagedus väike (umbes 4%). Kui kanagliflosiin lisati insuliinravile, täheldati hüpoglükeemiat 49,3%-l, 48,2%-l ja 36,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanagliflosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanagliflosiini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga, ning raske hüpoglükeemia esines 1,8%-l, 2,7%-l ja 2,5%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanagliflosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanagliflosiini (üks kord ööpäevas) ja platseeboga. Kui kanagliflosiin lisati ravile sulfonüüluureaga, täheldati hüpoglükeemiat 4,1%-l, 12,5%-l ja 5,8%-l patsientidest, keda raviti vastavalt 100 mg kanagliflosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanagliflosiini (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 kanagliflosiini (üks kord ööpäevas) ja 300 mg kanagliflosiiniga (üks kord ööpäevas) ravitud naispatsiendiga. Enamik teateid vulvovaginaalse kandidiaasi kohta pärines esimesest neljast ravikuust. Kanagliflosiini võtvate naispatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 2,3%-l. Kokku katkestas ravi kanagliflosiiniga 0,7% naispatsientidest vulvovaginaalse kandidiaasi tõttu (vt lõik 4.4). CANVAS programmis oli infektsiooni kestuse mediaan kanagliflosiinirühmas pikem kui platseeborühmas.

Candida põhjustatud balaniit või balanopostiit esines meespatsientidel kanagliflosiini- ja platseeborühmas sagedusega vastavalt 2,98 ja 0,79 sündmust 100 patsientaasta kohta. Kanagliflosiini võtvate meespatsientide hulgas esines enam kui üks infektsioon 2,4%-l. Kanagliflosiinravi jäeti meespatsientidel ära *candida*-balaniidi või balanopostiidi tõttu sagedusega 0,37 sündmust 100 patsientaasta kohta. Fimoosist teatati kanagliflosiini- ja platseeborühmas sagedusega vastavalt 0,39 ja 0,07 sündmust 100 patsientaasta kohta. Ümberlõikamine teostati sagedusega 0,31 ja 0,09 sündmust 100 patsientaasta kohta vastavalt kanagliflosiini- ja platseeborühmas (vt lõik 4.4).

Kuseteede infektsioonid

Kliinilistes uuringutes teatati kuseteede infektsioonidest sagedamini 100 mg ja 300 mg kanagliflosiini (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. Neis uuringutes osalejad allusid standardsetele ravimeetoditele, jätkates ravi kanagliflosiiniga.

Turuletulekujärgselt on aga kanagliflosiiniga ravitud patsientidel teatatud tüsistunud kuseteede infektsioonide juhtudest (sh püelonefriit ja urosepsis), mis viisid tihti ravi katkestamiseni.

Luumurd

Kardiovaskulaarses uuringus (CANVAS) 4327 ravitud isikul, kellel oli kardiovaskulaarne haigus või vähemalt kaks kardiovaskulaarse haiguse riskitegurit, olid kõigi tõendatud luumurdude haigestumuskordajad 100 patsientaasta kohta vastavalt 1,6, 1,8 ning 1,1 kanagliflosiini annusega 100 mg, kanagliflosiini annusega 300 mg ja platseeboga, kusjuures luumurdude puhul täheldati erinevust ravirühmade vahel juba esimese 26 ravinädala jooksul.

Kahes teises pikaajalises uuringus ja üldisel diabeedipopulatsioonil läbi viidud uuringutes ei täheldatud kanagliflosiini puhul suurenenud luumurru riski võrreldes kontrollrühmaga. Teises kardiovaskulaarses uuringus (CANVAS-R) 5807 ravitud isikul, kellel oli kardiovaskulaarne haigus või vähemalt kaks kardiovaskulaarse haiguse riskitegurit, olid kõigi tõendatud luumurdude haigestumuskordajad kanagliflosiini- ja platseeborühmas vastavalt 1,1 ja 1,3 sündmust 100 patsientaasta kohta jälgimisperioodi kestel.

Pikaajalises renaalsete tulemuste uuringus 4397 ravitud isikul, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja diabeetiline neeruhaigus, oli kõigi tõendatud luumurdude haigestumuskordaja 1,2 sündmust 100 jälgimisperioodi patsientaasta kohta nii 100 mg kanagliflosiini- kui ka platseeborühmas. Teises 2. tüüpi diabeedi uuringus kanagliflosiiniga, kuhu kaasati 7729 patsienti hõlmanud tõendatud luumurruga diabeedi üldpopulatsioon, olid kõigi tõendatud luumurdude haigestumuskordajad kanagliflosiini- ja kontrollrühmas vastavalt 1,2 ja 1,1 sündmust jälgimisperioodi 100 patsientaasta kohta. 104 ravinädala järel ei mõjutanud kanagliflosiin negatiivselt luu mineraalset tihedust.

<u>*Eripopulatsioonid*</u>

Eakad
13 platseebokontrolli ja aktiivse kontrolliga uuringute ühendatud analüüsis peeti eakate patsientide kanagliflosiini ohutusprofiili üldiselt vastavaks nooremate patsientide omale. Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat esines vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nagu posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suurem haigestumuskordaja: 5,3, 6,1 ja 2,4 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta vastavalt 100 mg kanagliflosiini (üks kord ööpäevas), 300 mg kanagliflosiini (üks kord ööpäevas) ning kontrollrühmas. eGFR-i vähenemisest teatati 100 mg ja 300 mg kanagliflosiini rühmas (vastavalt -3,4 ja -4,7 ml/min/1,73 m^2) võrreldes kontrollrühmaga (-4,2 ml/min/1,73 m^2). Keskmine algtaseme eGFR oli 62,5, 64,7 ja 63,5 ml/min/1,73 m^2 vastavalt 100 mg kanagliflosiini, 300 mg kanagliflosiini ja kontrollrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus
Patsientidel, kelle esialgne eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m^2, esines vähenenud vedelikumahuga seotud kõrvaltoimete (nt posturaalne pearinglus, ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon) suurem haigestumuskordaja: 5,3, 5,1 ja 3,1 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta vastavalt kanagliflosiin 100 mg, kanagliflosiin 300 mg ja platseeboga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Seerumi kaaliumisisalduse suurenemise üldine haigestumuskordaja oli mõõduka neerukahjustusega patsientidel 4,9, 6,1 ja 5,4 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta vastavalt kanagliflosiin 100 mg, kanagliflosiin 300 mg ja platseeboga. Üldiselt oli suurenemine mööduv ega vajanud spetsiifilist ravi.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel esines seerumi kreatiniinisisalduse suurenemist 9,2 µmol/l ja BUN-i suurenemist ligikaudu 1,0 mmol/l võrra mõlema kanagliflosiini annusega. Haigestumuskordajad ükskõik millal ravi ajal esinenud eGFR-i suure vähenemise (> 30%) puhul olid 7,3, 8,1 ja 6,5 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta vastavalt kanagliflosiin 100 mg, kanagliflosiin 300 mg ja platseeborühmas. Viimasel algtasemejärgsel hindamisel olid selliste vähenemiste haigestumuskordajad 3,3, 2,7 ja 3,7 sündmust ekspositsiooni 100 patsientaasta kohta vastavalt kanagliflosiin 100 mg, kanagliflosiin 300 mg ja platseebot saanud patsientidel (vt lõik 4.4).

Kanagliflosiiniga ravitud patsientidel esines sõltumata ravieelsest eGFR väärtusest algselt kerge keskmise eGFR langus. Seejärel jäi eGFR püsima samale tasemele või suurenes järk-järgult ravi jätkumisel. Keskmine eGFR taastus ravieelse tasemeni pärast ravi lõpetamist, mis näitab, et mainitud neerufunktsiooni muutustes võivad oma osa mängida hemodünaamilised muutused.

Metformiin

Tabelis 4 toodud kõrvaltoimed on esitatud sageduse ja organsüsteemi klassi alusel, need esinesid metformiini monoteraapiat saavatel patsientidel ja ei täheldatud kanagliflosiini tarvitavatel patsientidel. Sageduse klassid põhinevad metformiini ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel.

Tabel 4. Metformiini kliinilisest uuringust pärinevate ja turuletulekujärgsete kõrvaltoimete sagedus

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	**Kõrvaltoime**
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Vitamiin B12 vähenenud imendumine / puudulikkus[a]
Väga harv	Laktatsidoos
Närvisüsteemi häired	
Sage	Maitsemeele häired
Seedetrakti häired	
Väga sage	Mao-seedetrakti sümptomid[b]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga harv	Erüteem, sügelus, nõgeslööve
Maksa ja sapiteede häired	
Väga harv	Ebanormaalsed maksaanalüüsid, hepatiit

[a] Metformiin võib sageli vähendada vitamiin B12 sisaldust seerumis, mis võib põhjustada kliiniliselt olulist vitamiin B12 puudulikkust (nt megaloblastiline aneemia). Risk vitamiin B12 sisalduse vähenemiseks suureneb koos metformiini annuse suurenemise ja ravi kestusega ja/või patsientidel, kellel on teadaolevalt vitamiin B12 puudulikkust põhjustavaid riskitegureid. Neil patsientidel on soovitatav perioodiliselt jälgida vitamiin B12 sisaldust.

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kanagliflosiin

Kanagliflosiini 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 eemaldati ebaolulisel määral kanagliflosiini. Eeldatavalt ei saa kanagliflosiini dialüüsida peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, 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: kanagliflosiin on SGLT2 transporteri inhibiitor ja metformiinvesinikkloriid on biguaniidide 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 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 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.

Kanagliflosiini toime suurendada glükoosi eritumist uriiniga, mis otseselt vähendab plasma glükoosisisaldust, 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 glükoosisisaldust vähendava toimega biguaniid, mis vähendab nii tühja kõhu kui ka söögijärgset plasma glükoosisisaldust. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ega põhjusta seega hüpoglükeemiat.

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.

Kanagliflosiini farmakodünaamilised omadused

Pärast kanagliflosiini 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) kanagliflosiiniga; 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 ml kuni 500 ml), mis vähenes mõne annustamispäeva jooksul. Kanagliflosiin suurendas põgusalt kusihappe eritumist uriiniga (19% suurenemine võrreldes esialgsega 1. päeval, mis seejärel vähenes 6%-ni 2. päeval ja 1%-ni 13. päeval). Sellega kaasnes seerumi kusihappe kontsentratsiooni püsiv vähenemine umbes 20% võrra.

Üksikannuse uuringus 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel pidurdas 300 mg annus enne toidusegu manustamist glükoosi imendumist soolest ja vähendas postprandiaalset glükoosi nii renaalse kui ka mitterenaalse mehhanismiga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

2. tüüpi diabeedi ravi eesmärkideks on nii glükeemilise kontrolli parandamine kui ka kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamine.

Kanagliflosiini 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 kanagliflosiini ja metformiini koosmanustatud üksiktablettide bioekvivalentsust.

Kanagliflosiin

Glükeemiline efektiivsus ja ohutus

Kokku osales 10 501 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti kümnes topeltpimedas kontrollitud kliinilises efektiivsuse ja ohutuse uuringus kanagliflosiini toime hindamiseks glükeemilisele kontrollile, sh 5151 patsienti, kes said kanagliflosiini ja metformiini kombinatsioonravi. Rassiline jaotus: 72% valgenahalised, 16% Aasia päritolu, 5% mustanahalised ja 8% muud rühmad. 17% patsientidest oli Ladina-Ameerika päritolu. 58% patsientidest olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 59,5 aastat (vahemik 21…96 aastat), neist 3135 patsienti olid ≥ 65-aastased ja 513 patsienti ≥ 75-aastased. 58% patsientidest oli kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m^2. Kliinilises arendusprogrammis hinnati 1085 patsienti, kelle esialgne eGFR oli 30 ml/min/1,73 m^2 kuni < 60 ml/min/1,73 m^2.

Platseebokontrolliga uuringud

Kanagliflosiini uuriti monoteraapiana, kaksikravina koos metformiiniga, kaksikravina koos sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja sulfonüüluureaga, kolmikravina koos metformiini ja pioglitasooniga ning täiendava ravina insuliinile (tabel 5). Üldiselt põhjustas kanagliflosiin 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 (*fasting plasma glucose*, FPG) muutuse võrreldes

esialgsega ja glükoosisisalduses 2 tundi pärast sööki (postprandiaalne plasma glükoosisisaldus, *postprandial glucose*, PPG). Veel täheldati kehakaalu ja süstoolse vererõhu langust võrreldes platseeboga.

Lisaks on uuritud kanagliflosiini kolmikravi metformiini ja sitagliptiiniga, lähtudes annuste määramisel tiitrimisskeemist, milles kasutati algannust 100 mg, mida suurendati juba 6. nädalaks annuseni 300 mg täiendavat glükeemilist kontrolli vajavatel patsientidel, kelle eGFR oli sobiv ja kes talusid kanagliflosiini 100 mg annust (tabel 5). Kanagliflosiini annustamisel tiitrimisskeemi alusel saavutati kliiniliselt ja statistiliselt märkimisväärsed ($p < 0,001$) tulemused glükeemilise kontrolli parandamisel võrreldes platseeboga (sh HbA_{1c} sisaldus ja FPG muutus võrreldes esialgsega) ning statistiliselt märkimisväärne ($p < 0,01$) paranemine patsientide protsendis, kes saavutasid $HbA_{1c} < 7\%$. Lisaks täheldati kehakaalu langust ja süstoolse vererõhu vähenemist võrreldes platseeborühmaga.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused platseebokontrollitud kliinilistest uuringutest[a]

Kaksikravi koos metformiiniga (26 nädalat)			
	Kanagliflosiin + 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)			
	Kanagliflosiin + metformiin ja sulfonüüluurea		**Platseebo + metformiin ja sulfonüüluurea (N = 156)**
	100 mg (N = 157)	**300 mg (N = 156)**	
HbA1c (%)			
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)			
	Kanagliflosiin + insuliin		**Platseebo + insuliin (N = 565)**
	100 mg (N = 566)	**300 mg (N = 587)**	
HbA1c (%)			
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 HbA1c < 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]

Kolmikravi koos metformiini ja sitagliptiiniga[e] (26 nädalat)		
	Kanagliflosiin + metformiin ja sitagliptiin[g] (N = 107)	**Platseebo + metformiin ja sitagliptiin (N = 106)**
HbA_{1c} (%)		
Algväärtus (keskmine)	8,53	8,38
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,91	-0,01
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-0,89[b] (-1,19; -0,59)	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	32[f]	12
Tühja kõhu plasma glükoosisisaldus (mg/dl)		
Algväärtus (keskmine)	186	180
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-30	-3
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-27[b] (-40; -14)	
Kehakaal		
Algväärtus (keskmine) kg	93,8	89,9
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-3,4	-1,6
Erinevus võrreldes platseeboga (kohandatud keskmine) (95% CI)	-1,8[b] (-2,7; -0,9)	

[a] Ravikavatsuslik populatsioon, kasutades viimast mõõtmist uuringus enne glükeemilist päästeravi
[b] p < 0,001 võrreldes platseeboga.
[c] Ei kohaldata.
[d] Kanagliflosiin täiendava ravina insuliinile (koos muude vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega või ilma nendeta).
[e] Kanagliflosiini annus 100 mg, suurendatud kuni 300 mg-ni
[f] p < 0,01 võrreldes platseeboga
[g] 90,7%-l kanagliflosiini rühma patsientidest suurendati annust 300 mg-ni

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

Eriuuringus näidati, et kaks korda ööpäevas koos metformiiniga kaksikravina manustatud 50 mg ja 150 mg kanagliflosiini 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 6.

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga kaks korda ööpäevas manustatud kanagliflosiini kliinilisest uuringust[a]

	Kanagliflosiin		**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

Kanagliflosiini võrreldi glimepiriidiga kaksikravis koos metformiiniga ning sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga (tabel 7). 100 mg kanagliflosiini (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 kanagliflosiini annusega (üks kord ööpäevas; 5,6%) ja 300 mg kanagliflosiini 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 kanagliflosiini (üks kord ööpäevas) 100 mg sitagliptiiniga kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga, näitas kanagliflosiin mittehalvemust (p < 0,05) ja paremust (p < 0,05) HbA_{1c} vähenemise osas võrreldes sitagliptiiniga. Hüpoglükeemia episoode/juhte 300 mg kanagliflosiini (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 7. Efektiivsuse tulemused aktiivse kontrolliga kliinilistest uuringutest[a]

Võrdlus glimepiriidiga kaksikravis koos metformiiniga (52 nädalat)			
	Kanagliflosiin + 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)			
	Kanagliflosiini 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] $p < 0,001$.

Kanagliflosiini esmane kombinatsioonravi metformiiniga

Kanagliflosiini on hinnatud kombinatsioonis metformiiniga esmase kombinatsioonravina 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel dieet ja füüsiline koormus ei ole andnud tulemust. 100 mg kanagliflosiini ja 300 mg kanagliflosiini kombinatsioon XR metformiiniga andis tulemuseks statistiliselt suuremad HbA_{1c} sisalduse paranemised võrreldes ainult vastavate kanagliflosiini annustega (100 mg ja 300 mg) või ainult XR metformiiniga (tabel 8).

Tabel 8. 26-nädalase aktiivkontrolliga kliinilise uuringu tulemused kanagliflosiini ja metformiini esmase kombinatsioonravi puhul*

Efektiivsuse näitaja	**XR metformiin (N = 237)**	**100 mg kanagliflosiini (N = 237)**	**300 mg kanagliflosiini (N = 238)**	**100 mg kanagliflosiini + XR metformiin (N = 237)**	**300 mg kanagliflosiini + XR metformiin (N = 237)**
HbA_{1c} (%)					
Algväärtus (keskmine)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90

Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Erinevus võrreldes 100 mg kana-gliflosiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI) †				-0,40‡ (-0,59; -0,21)	
Erinevus võrreldes 300 mg kana-gliflosiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI) †					-0,36‡ (-0,56; -0,17)
Erinevus võrreldes XR metformiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI) †		-0,06‡ (-0,26; 0,13)	-0,11‡ (-0,31; 0,08)	-0,46‡ (-0,66; -0,27)	-0,48‡ (-0,67; -0,28)
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50§§	57§§
Kehakaal					
Algväärtus (keskmine), kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Erinevus võrreldes XR metformiiniga (kohandatud keskmine) (95% CI) †		-0,9§§ (-1,6; -0,2)	-1,8§ (-2,6; -1,1)	-1,4‡ (-2,1; -0,6)	-2,1‡ (-2,9; -1,4)

* Ravikavatsuslik populatsioon

† Vähimruutude keskmine, kohandatud kaasmuutujatele, sh esialgne väärtus ja stratifikatsiooni tegur

‡ Kohandatud p = 0,001

§ Kohandatud p < 0,01

§§ Kohandatud p < 0,05

Patsientide erirühmad

Kolmes uuringus, mis viidi läbi patsientide erirühmades (eakad patsiendid, patsiendid, kelle eGFR on 30 ml/min/1,73 m^2 kuni < 50 ml/min/1,73 m^2, ja suure kardiovaskulaarse riskiga patsiendid), lisati kanagliflosiin patsientide olemasolevale diabeedi püsiravile (dieet, monoteraapia või kombinatsioonravi).

Eakad
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 topeltpimedas 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).

Patsiendid, kelle eGFR on 45 ml/min/1,73 m^2 kuni < 60 ml/min/1,73 m^2
Ravieelse eGFR väärtusega 45 ml/min/1,73 m^2 kuni < 60 ml/min/1,73 m^2 patsientide (N = 721) koondanalüüsis leiti, et kanagliflosiin vähendas kliiniliselt olulisel määral HbA_{1c} väärtusi platseeboga võrreldes: 100 mg kanagliflosiini kasutamisel -0,47% ja 300 mg kanagliflosiini kasutamisel -0,52%. Ravieelse eGFR väärtusega 45 ml/min/1,73 m^2 kuni < 60 ml/min/1,73 m^2 patsientidel, kes said ravi kanagliflosiini annustega 100 mg või 300 mg, esines kehakaalu paranemine platseeboga võrreldes, keskmise protsentuaalse muutusega vastavalt -1,8% ja -2,0%.

Enamik patsientidest, kelle ravieelne eGFR väärtus oli 45 ml/min/1,73 m^2 kuni < 60 ml/min/1,73 m^2, said ravi insuliini ja/või sulfonüüluurea preparaadiga (85% [614/721]). Kooskõlas oodatava hüpoglükeemia sagenemisega, kui insuliinile ja/või sulfonüüluureale lisatakse hüpoglükeemiaga mitteseotud ravim, täheldati hüpoglükeemiliste episoodide/juhtude esinemissageduse tõusu ka kanagliflosiini lisamisel insuliini ja/või sulfonüüluurea raviskeemile (vt lõik 4.8).

Tühja kõhu plasma glükoosisisaldus

Neljas platseebokontrollitud uuringus põhjustas ravi kanagliflosiiniga monoteraapiana 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 kanagliflosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja –1,9 mmol/l kuni –2,4 mmol/l 300 mg kanagliflosiini (üks kord ööpäevas) puhul. Need vähenemised püsisid raviperioodi jooksul ja peaaegu maksimaalsena pärast esimest ravipäeva.

Postprandiaalne glükoos

Kasutades toidusegu manustamise testi, põhjustas ravi kanagliflosiiniga monoteraapiana 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 kanagliflosiini (üks kord ööpäevas) puhul ja –2,1 mmol/l kuni –3,5 mmol/l 300 mg kanagliflosiini (üks kord ööpäevas) puhul söögieelse glükoosikontsentratsiooni vähenemise ning postprandiaalse glükoosi liikumise vähenemise tõttu.

Kehakaal

Kanagliflosiini 100 mg ja 300 mg (üks kord ööpäevas) annused monoteraapiana ning kaksik- või kolmikravina põhjustas 26. nädalal võrreldes platseeboga statistiliselt olulist protsentuaalset kehakaalu langust. Kahes 52-nädalases aktiivse kontrolliga uuringus, mis võrdlesid kanagliflosiini glimepiriidi ja sitagliptiiniga, oli püsiv ja statistiliselt oluline keskmine protsentuaalne kehakaalu langus kanagliflosiiniga täiendava ravina metformiinile –4,2% 100 mg kanagliflosiini ja –4,7% 300 mg kanagliflosiini (üks kord ööpäevas) puhul võrreldes glimepiriidi ja metformiini kombinatsiooniga (1,0%) ning –2,5% 300 mg kanagliflosiini (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 kanagliflosiini 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 kanagliflosiini tõttu võrreldes platseeboga oli põhjustatud rasvkoe kaotusest. Olulisi muutusi luutiheduses trabekulaarses ja kortikaalses piirkonnas ei esinenud.

Vererõhk

Platseebokontrolliga uuringutes vähendas ravi 100 mg ja 300 mg kanagliflosiiniga süstoolset vererõhku keskmiselt vastavalt -3,9 mmHg ja -5,3 mmHg võrreldes platseeboga (-0,1 mmHg) ja vähemal määral diastoolset vererõhku, keskmiste muutustega -2,1 mmHg ja -2,5 mmHg vastavalt 100 mg ja 300 mg kanagliflosiiniga, võrreldes platseeboga (-0,3 mmHg). Südame löögisageduses olulisi muutusi ei esinenud.

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

Alamuuringus patsientidega, kelle algtaseme HbA_{1c} oli > 10% kuni ≤ 12%, põhjustas kanagliflosiini monoteraapia HBA_{1c} vähenemist võrreldes algtasemega (platseeboga kohandamata) 100 mg ja 300 mg kanagliflosiini puhul vastavalt -2,13% ja -2,56%.

Kardiovaskulaarsed tulemused CANVAS programmis

CANVAS programmis (uuringute CANVAS ja CANVAS-R ühendatud analüüs) hinnati kanagliflosiini mõju kardiovaskulaarsetele sündmustele 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel, kellel oli kardiovaskulaarne haigus või risk kardiovaskulaarse haiguse tekkeks (kaks või enam kardiovaskulaarse haiguse riskitegurit). Need uuringud olid mitmekeskuselised, mitmerahvuselised, randomiseeritud, topeltpimedad, paralleelrühmadega, sarnaste kaasamis- ja välistamiskriteeriumitega ning läbi viidud sarnastel patsiendirühmadel. CANVAS programmis võrreldi riski raske kardiovaskulaarse kõrvaltoime sündmuse tekkeks (*Major Adverse Cardiovascular Event* (MACE)), mis defineeriti koondtulemusnäitajana (kardiovaskulaarne surm, mittefataalne infarkt ja mittefataalne insult), kanagliflosiini- ja platseeborühmas patsientidel, kes said ka diabeedi ja ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguse standardset baasravi.

Uuringus CANVAS randomiseeriti isikud suhtega 1:1:1 100 mg kanagliflosiini, 300 mg kanagliflosiini või sobitatud platseeborühma. Uuringus CANVAS-R randomiseeriti isikud suhtega 1:1 100 mg kanagliflosiini või sobitatud platseeborühma; lubatud oli annuse tiitrimine 300 mg-ni (põhinedes ravimi talutavusel ja glükeemilisel vajadusel) pärast 13. nädalat. Samaaegset diabeedivastast ja ateroskleroosi ravi oli lubatud kohandada vastavalt nende haiguste standardravile.

Kokku raviti 10 134 patsienti (4327 uuringus CANVAS ja 5807 uuringus CANVAS-R; kokku 4344 randomiseeriti platseebo- ja 5790 kanagliflosiini rühmadesse) keskmise ekspositsiooni kestusega 149 nädalat (223 nädalat uuringus CANVAS ja 94 nädalat uuringus CANVAS-R). Uuringute lõpuks oli elus 99,6% isikutest. Keskmine vanus oli 63 aastat ja 64% olid meessoost. Kuuekümne kuuel protsendil isikutest oli anamneesis kardiovaskulaarne haigus, seejuures 56% anamneesis südame isheemiatõbi, 19% tserebrovaskulaarne haigus ja 21% perifeersete veresoonte haigus; 14% oli anamneesis südamepuudulikkus.

Algtaseme HbA_{1c} oli keskmiselt 8,2% ja diabeedi keskmine kestus oli 13,5 aastat.

Algtasemel oli normaalse neerufunktsiooniga või kerge neerukahjustusega 80% patsientidest ning mõõdukas neerukahjustus esines 20% patsientidest (keskmine eGFR 77 ml/min/1,73 m^2). Algtasemel said patsiendid ravi ühe või mitme diabeedivastase ravimpreparaadiga, sh metformiin (77%), insuliin (50%) ja sulfonüüluurea (43%).

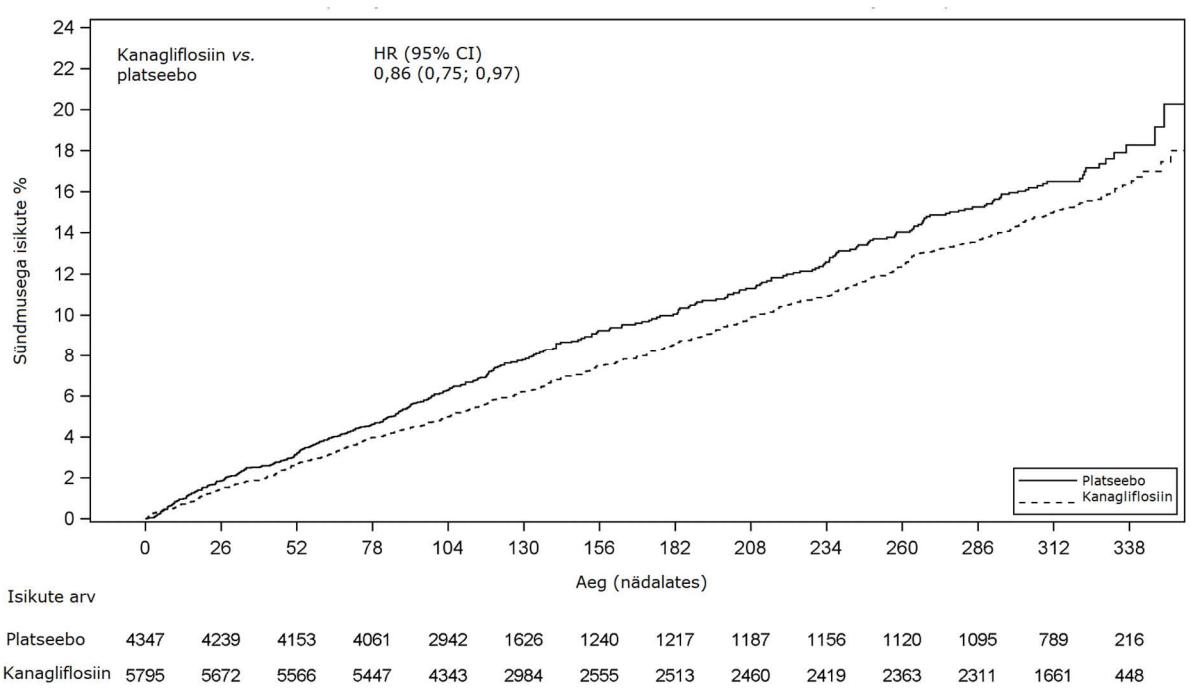
CANVAS programmi esmane tulemusnäitaja oli aeg MACE esmase avaldumiseni. Teisesed tulemusnäitajad järjestikuste tingimuslike hüpoteeside kontrollimiseks olid igal põhjusel suremus ja kardiovaskulaarne suremus.

Kanagliflosiini ühendatud rühmade patsientidel (100 mg kanagliflosiini, 300 mg kanagliflosiini ja 100 mg-lt 300 mg-ni tiitritud kanagliflosiini rühmade koondanalüüs) oli MACE haigestumus väiksem

kui platseeborühmas: 2,69 *versus* 3,15 patsienti 100 patsientaasta kohta (koondanalüüsi riskitiheduste suhe: 0,86; 95% CI (0,75; 0,97).

Allpool on esitatud Kaplan-Meieri kõver MACE esmase avaldumise kohta. Selle järgi täheldati MACE haigestumuse vähenemist kanagliflosiini rühmas juba 26. nädalaks ning vähenemine püsis uuringu lõpuni (vt joonis 1).

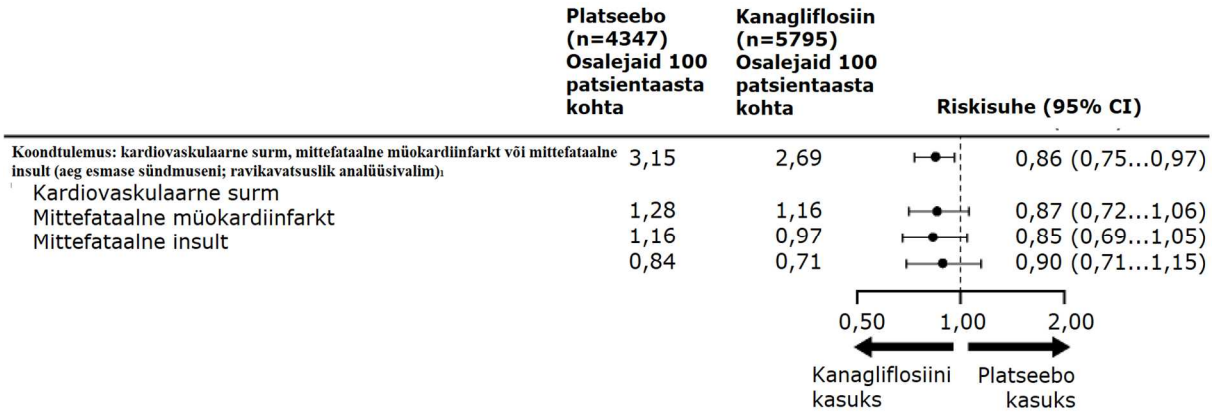
Joonis 1. Aeg MACE esmase avaldumiseni



Uuringus osales 2011 patsienti, kelle eGFR oli 30 kunio < 60 ml/min/1,73 m^2. MACE leid selles alarühmas oli kooskõlas üldiste tulemustega.

Iga MACE komponent mõjutas positiivselt koondtulemust, nagu on näidatud joonisel 2. 100 mg ja 300 mg kanagliflosiini annuste puhul olid tulemused kooskõlas kombineeritud annuserühmades saadud tulemustega.

Joonis 2. Ravitoime esmasele koondtulemusnäitajale ja selle komponentidele



[1] P-väärtus paremuse järgi (2-poolne) = 0,0158.

Igal põhjusel suremus

Kombineeritud kanagliflosiini rühmas oli riskitiheduste suhe igal põhjusel suremuse puhul võrreldes platseeboga 0,87 (0,74; 1,01).

Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine

Kanagliflosiin vähendas riski hospitaliseerimist vajava südamepuudulikkuse tekkeks võrreldes platseeboga (riskitiheduste suhe 0,67; 95% CI (0,52; 0,87)).

Renaalsed tulemusnäitajad

CANVAS programmis oli riskitiheduste suhe esmase lahendatud nefropaatia juhu saavutamise aja osas (seerumi kreatiniinisisalduse kahekordistumine, vajadus neeruasendusravi järele ja neeru surm) 0,53 (95% CI: 0,33; 0,84) kanagliflosiinirühmas (0,15 juhtu 100 patsientaasta kohta) võrreldes platseeboga (0,28 juhtu 100 patsientaasta kohta). Lisaks vähendas kanagliflosiin albuminuuria progresseerumist 25,8% võrra võrreldes platseeboga (29,2%) (HR: 0,73; 95% CI: 0,67; 0,79) patsientidel, kellel oli ravi alguses normo- või mikroalbuminuuria.

100 mg kanagliflosiini on uuritud ka 2. tüüpi diabeediga ja diabeetilise neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel, kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr (eGFR) oli 30 kuni < 90 ml/min/1,73 m^2 ja kellel oli albuminuuria (kreatiniin > 33,9 kuni 565,6 mg/mmol). Selle patsiendirühma puhul puudub teave kanagliflosiin/metformiini fikseeritud annusekombinatsiooni kasutamise kohta.

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 monoteraapia 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 monoteraapia 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 kombinatsioontabletid 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 soovitatakse manustada koos toiduga, et vähendada seedetraktiga seotud kõrvaltoimete esinemist, soovitatakse 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) saavutamisega 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 ± standardhälve) oli 10,6 ±2,13 tundi ja 13,1 ±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

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

Jaotumine

Kanagliflosiini keskmine jaotusruumala tasakaaluseisundis pärast ühekordset intravenoosset infusiooni tervetele vabatahtlikele oli 83,5 liitrit, mis viitab ulatuslikule jaotumisele kudedes. Kanagliflosiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega (99%), peamiselt albumiiniga. Valkudega seondumine ei sõltu kanagliflosiini plasmakontsentratsioonist. Valkudega seondumine ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel muutunud.

Biotransformatsioon

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

In vitro uuringutes ei inhibeerinud kanagliflosiin 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 [^{14}C]kanagliflosiini üksikannuse manustamist tervetele isikutele leiti 41,5%, 7,0% ja 3,2% manustatud radioaktiivsest annusest väljaheitest vastavalt kanagliflosiini, hüdroksüülmetaboliidi ja *O*-glükuroniidmetaboliidina. Kanagliflosiini enterohepaatiline ringe oli ebaoluline.

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

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus
Avatud üksikannuse uuringus hinnati kanagliflosiini 200 mg annuse farmakokineetikat erineva neerukahjustuse astmega osalejatel (klassifitseeritud, kasutades CrCl Cockrofti-Gaulti valemit) võrreldes tervete isikutega. Uuring hõlmas 8 normaalse neerutalitlusega (CrCl ≥ 80 ml/min) isikut, 8 kerge neerukahjustusega (CrCl 50 ml/min kuni < 80 ml/min) isikut, 8 mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30 ml/min kuni < 50 ml/min) isikut, 8 raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) isikut ja 8 lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end-stage kidney disease*, ESKD) hemodialüüsi saavat isikut.

Kanagliflosiini 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 kanagliflosiini AUC suurenenud umbes 17%, 63% ja 50% võrra vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse korral, kuid see oli samasugune ESKD-ga osalejatel ning tervetel isikutel.

Hemodialüüs eemaldas kanagliflosiini ebaolulisel määral.

Maksakahjustus
Võrreldes normaalse maksatalitlusega patsientidega olid C_{max}-i ja AUC_{∞} geomeetrilised keskmised suhted pärast 300 mg kanagliflosiini 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
Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel puudus vanusel kliiniliselt oluline mõju kanagliflosiini farmakokineetikale (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Lapsed
I faasi laste uuringus hinnati kanagliflosiini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat II tüüpi suhkurtõvega lastel ja noorukitel vanuses ≥ 10 kuni < 18 aastat. Täheldatud farmakokineetilised ja farmakodünaamilised vastused olid kooskõlas täiskasvanud isikutel täheldatutega.

Omadused teistes eripopulatsioonides
Farmakogeneetika
Nii UGT1A9 kui ka UGT2B4 on geneetilise polümorfismi subjektid. Kliiniliste andmete koondanalüüsis täheldati kanagliflosiini AUC suurenemist (26% ja 18%) isikutel, kellel esines vastavalt UGT1A9*1/*3 alleel ja UGT2B4*2/*2 alleel. Seda kanagliflosiini 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 kanagliflosiini 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%. Suukaudsest 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 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini C_{max} isegi maksimaalsete annuste juures 5 µg/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 verelibled 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 kreatiniini 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

Kanagliflosiin

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

Kanagliflosiinil 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 kanagliflosiini toime arvele kaltsiumi homöostaasile, mida on täheldatud täiskasvanud rottidel.

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

Noorrottide uuringus, kellele manustati kanagliflosiini 21. kuni 90. postnataalsel päeval, ei ilmnenud suurenenud tundlikkust võrreldes täiskasvanud rottidel täheldatud toimetega. Kuid neeruvaagna laienemist tuvastati täheldatava toimeta annuse plasmakontsentratsioonide juures, mis olid 2,4 ja 0,5 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 kanagliflosiinist põhjustatud uriinihulga suurenemisega, sest roti neerude funktsionaalne küpsemine kestab kuni 6. elunädalani.

Kanagliflosiin 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. Kanagliflosiin suurendas testikulaarse Leydigi rakkude kasvaja esinemissagedust isastel rottidel kõikides testitud annustes (10, 30 ja 100 mg/kg); väikseim annus 10 mg/kg on AUC ekspositsiooni alusel umbes 1,5 korda suurem 300 mg kliinilisest annusest. Suuremad kanagliflosiini 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 mehhanitsistlike uuringute alusel peetakse Leydigi rakkude kasvajaid, neeru tubulaarseid kasvajaid ja feokromotsütoome rottidele spetsiifiliseks. Kanagliflosiinist indutseeritud neerutorukeste kasvajad ja feokromotsütoomid rottidel näivad olevat põhjustatud süsivesikute malabsorptsioonist kanagliflosiini intestinaalset SGLT1 inhibeeriva toime tõttu rottide sooles; mehhanitsistlikud kliinilised uuringud ei ole näidanud süsivesikute malabsorptsiooni inimestel kanagliflosiini 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 kanagliflosiiniga ravitud meespatsientidel stimuleerimata luteiniseeriva hormooni sisaldus.

Metformiin

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

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

Kanagliflosiin/metformiin

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

Vokanamet 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Makrogool (3350)
Polü(vinüülalkohol)
Talk
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

Vokanamet 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Makrogool (3350)
Polü(vinüülalkohol)
Talk
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Makrogool (3350)
Polü(vinüülalkohol)
Talk
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

Vokanamet 150 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Makrogool (3350)
Polü(vinüülalkohol)
Talk
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30ºC.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudel lapsekindla 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.
Mitmikpakend, milles on 180 (3 x 60) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Vokanamet 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/14/918/001 (20 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/002 (60 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/003 (180 õhukese polümeerikattega tabletti)

Vokanamet 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/14/918/004 (20 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/005 (60 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/006 (180 õhukese polümeerikattega tabletti)

Vokanamet 150 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/14/918/007 (20 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/008 (60 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/009 (180 õhukese polümeerikattega tabletti)

Vokanamet 150 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/14/918/010 (20 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/011 (60 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/012 (180 õhukese polümeerikattega tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. aprill 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. detsember 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

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 TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

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 Ravimiameti 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.

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 tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30ºC.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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 tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
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 30ºC.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MÄRGIS 3 PAKENDIST KOOSNEVALE MITMIKPAKENDILE (SINISE RAAMIGA)

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 tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
Mitmikpakend: 180 (3 pakendit, igas 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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30ºC.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI 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 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND MITMIKPAKENDI 1 OSALE (ILMA SINISE RAAMITA)

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 tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
60 õhukese polümeerikattega tabletti. 3 pudelist koosneva mitmikpakendi osa, ei müüda 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 30ºC.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI 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 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI MÄRGIS, MITMIKPAKENDI OSA

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 tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
Üks tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
60 õhukese polümeerikattega tabletti
3 pudelist koosneva hulgipakendi osa, ei müüda 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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30ºC.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI 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 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

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

kanagliflosiin/metformiinvesinikkloriid

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: kanagliflosiini ja metformiini. Need kaks toimeainet töötavad koos, aga erineval viisil, et kontrollida vere suhkrusisaldust, ja aitavad vältida südamehaigust 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel.

Ravimit saab kasutada üksi või koos teiste ravimitega, mida te võib-olla kasutate oma 2. tüüpi suhkurtõve raviks [näiteks insuliin, DPP-4 inhibiitor (nagu sitagliptiin, saksagliptiin või linagliptiin), sulfonüüluurea (nagu glimepiriid või glipisiid) või pioglitasoon], mis vähendavad veresuhkrusisaldust. Te võib-olla juba võtate oma 2. tüüpi suhkurtõve raviks neist ravimitest üht või enamat. Vokanameti kasutatakse juhul, kui teie veresuhkrusisaldust ei saa piisavalt kontrollida metformiiniga üksi või koos teiste diabeediravimitega. Kui te juba kasutate kanagliflosiini 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

Vokanameti ei tohi võtta
- kui olete kanagliflosiini, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on maksaprobleemid;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud;

- kui teil on kontrollimata diabeet, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge veresuhkru sisaldus veres), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kehakaalu langus, laktatsidoos (vt allpool „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoos. Ketoatsidoos on seisund, mille korral veres kuhjuvad ained, mida nimetatakse ketokehadeks; see võib viia diabeetilise prekooma tekkeni. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk.
- 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 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
Laktatsidoosi risk
Vokanamet võib põhjustada väga harva esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eriti juhul, kui teie neerud ei funktsioneeri hästi. Laktatsidoosi tekkeriski suurendavad kontrollimata diabeet, tõsised infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarbimine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mistahes meditsiinilised seisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustatus vähenenud (nt äge raske südamehaigus).
Kui midagi eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

Katkestage ajutiselt Vokanameti võtmine, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni (märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

Katkestage Vokanameti võtmine ja rääkige sellest arstile või minge kohe lähimasse haiglasse, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.
Laktatsidoosi sümptomid on:
- oksendamine
- kõhuvalu
- lihaskrambid
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega
- hingamisraskused
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Enne Vokanameti võtmist ja ravi ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:
- kuidas ära hoida organismi vedelikupuudust (dehüdratsiooni) (dehüdratsiooni tunnused vt lõik 4);
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi, sest 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 rääkige sellest arstile või minge kohe lähimasse haiglasse. Need sümptomid võivad olla diabeetilise ketoatsidoosi tunnusteks – see on harvaesinev, kuid tõsine, mõnikord eluohtlik seisund, mis võib teil tekkida suhkurtõve korral, kui ketokehade hulk teie uriinis või veres on suurenenud (see on nähtav analüüsides). 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 tulemas suur kirurgiline operatsioon või protseduur, mille tõttu on vajalik pikemaajaline paastumine, küsige oma arstilt, kas te peate lõpetama Vokanameti võtmise ja millal selle võtmist taas alustada.
- 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";
- kui teile on tehtud alajäseme amputatsioon;
- kontrollige kindlasti regulaarselt oma labajalgade seisundit ja pidage kinni kõigist teistest jalahoolduse ja piisava niisutuse tagamise soovitustest, mida tervishoiutöötaja on teile andnud. Te peate otsekohe teatama oma arstile, kui märkate jalal mis tahes haavandeid või värvuse muutusi või kui tunnete jalas kasvõi kerget hellust või valu. Mõned uuringud viitavad sellele, et kanagliflosiini võtmine võib suurendada alajäseme (enamasti varvaste ja põia) amputatsiooniriski.
- kui teil tekivad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, punetus või turse suguelundite või lahkliha piirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega, rääkige otsekohe oma arstiga. Need sümptomid võivad viidata Fournier' gangreenile ehk nekrotiseerivale lahkliha fastsiidile, mis on harvaesinev, kuid tõsine või isegi eluohtlik nahaaluskude hävitav infektsioon. Fournier' gangreen vajab viivitamatut ravi;
- kui teil on suguelundite pärmseeninfektsiooni nähud, nagu ärritus, sügelus, ebatavaline voolus või lõhn;
- kui teil on tõsine neerude või kuseteede infektsioon koos palavikuga. Arst võib paluda teil peatada Vokanameti võtmise, kuni olete paranenud.

Neerutalitlus
Enne ravi algust selle ravimiga ja ravi ajal kontrollitakse teie neere veretesti abil. Ravi ajal Vokanametiga kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

Operatsioonid
Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Vokanameti võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Vokanametiga.

Teie arst otsustab, kas te vajate Vokanameti tarvitamise katkestamise ajal mõnda muud veresuhkrusisaldust kontrollivat ravimit. On tähtis, et te järgite hoolikalt oma arsti juhiseid.

Uriini glükoosisisaldus
Kanagliflosiini toimemehhanismi tõttu on selle ravimi võtmise ajal teie uriiniproov suhkru (glükoosi) suhtes positiivne.

Lapsed ja noorukid
Vokanameti ei soovitata lastele ja alla 18-aastastele noorukitele, sest nende patsientide kohta puuduvad andmed.

Muud ravimid ja Vokanamet
Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Vokanameti võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Vokanametiga.

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. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada Vokanameti annust. Eriti oluline on rääkida:

- insuliinist või sulfonüüluureast (nagu glimepiriid või glipisiid) suhkurtõve raviks – teie arst võib teie annust vähendada, et vältida veresuhkru liigset vähenemist (hüpoglükeemia);

- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikumid);
- naistepunast (taimne ravim depressiooni raviks);
- karbamasepiinist, fenütoiinist või fenobarbitaalist (kasutatakse krampide raviks);
- liitiumist (ravim, mida kasutatakse bipolaarse häire raviks);
- efavirensist või ritonaviirist (kasutatakse HIV infektsiooni raviks);
- rifampitsiinist (antibiootikum, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks);
- kolestüramiinist (vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks mõeldud ravim) (vt lõik 3 „Kuidas Vokanameti võtta”);
- digoksiinist või digitoksiinist (ravim, mida kasutatakse teatud südameprobleemide raviks). Vajalik võib olla digoksiini- või digitoksiinisisalduse kontrollimine teie veres, kui seda ravimit võetakse koos Vokanametiga;
- dabigatraanist (verevedeldaja, mis vähendab verehüüvete tekkimise riski);
- alkoholi sisaldavatest ravimitest. Vt lõik „Vokanamet ja alkohol”;
- tsimetidiinist (kasutatakse maoprobleemide raviks);
- kortikosteroididest (kasutatakse erinevate haiguste, nt raske nahapõletiku või astma, ravis), mida manustatakse suukaudselt, süstena või inhalatsiooni teel;
- beeta-2 agonistidest (nt salbutamool või terbutaliin), mida kasutatakse astma ravis;
- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- teatud kõrgvererõhutõve ravimitest (AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid).

Vokanamet koos alkoholiga
Vältige liigset alkoholi tarbimist Vokanameti võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

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 kanagliflosiini 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 käsitsemise võimele. Siiski on teatatud pearinglusest või peapööritusest, 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 hüpoglükeemia (väike veresuhkrusisaldus) 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 veresuhkrusisalduse sümptomid.

Vokanamet sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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 terviseseisundist ning kanagliflosiini ja metformiini kogusest, mis on vajalik teie veresuhkrusisalduse kontrollimiseks.
- Arst kirjutab teile välja sobiva tugevusega ravimi.

Selle ravimi võtmine
- Neelake tablett alla tervelt koos 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 kanagliflosiini 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 veresuhkrusisaldust 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 aktiivuse suhtes. Eriti kui te järgite diabeetilist kaalukontrolli dieeti, jätkake selle järgimist ka selle ravimi kasutamise ajal.

Kui te võtate Vokanameti rohkem, kui ette nähtud
Kuna Vokanamet sisaldab metformiini, võib teil tekkida laktatsidoos, kui võtate seda ravimit ettenähtust rohkem. Kui see juhtub teiega, võite te vajada kiiret haiglaravi, sest laktatsidoosi tagajärjel võib teil tekkida koomaseisund. Laktatsidoosi sümptomiteks on oksendamine, kõhuvalu, lihaskrambid, üldine halb enesetunne koos suure väsimusega või hingamisraskus. Järgmised sümptomid on kehatemperatuuri langus ja südame löögisageduse aeglustumine. Lõpetage kohe selle ravimi võtmine ja pöörduge koheselt arsti poole või lähimasse haiglasse (vt lõik 2). Võtke selle ravimi pakend endaga kaasa.

Kui te unustate Vokanameti võtta
- Kui te unustate annuse võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Aga kui on juba käes 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 veresuhkrusisaldus võib suureneda, 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 rääkige sellest arstile või minge kohe lähimasse haiglasse, kui märkate mõnda järgmist rasket kõrvaltoimet:

Raske allergiline reaktsioon (harv, võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)
Raske allergilise reaktsiooni võimalikud nähud võivad olla:
- näo, huulte, suu, keele või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskuse teket.

Laktatsidoos (väga harv, võib tekkida kuni 1 inimesel 10 000st)
Vokanamet võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud"). Kui see juhtub, peate te lõpetama Vokanameti **võtmise ja rääkima sellest arstile või minema kohe lähimasse haiglasse**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.

Diabeetiline ketoatsidoos (harv, võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)
Need on diabeetilise ketoatsidoosi nähud (vt ka lõik 2):
- ketokehade hulga suurenemine teie uriinis või veres;
- kiire kaalulangus;
- 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.

See seisund võib tekkida sõltumata teie veresuhkru tasemest. Arst võib otsustada, et teie ravi Vokanametiga tuleb ajutiselt peatada või lõpetada.

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 janutunne;
  - tugev nõrkus- või väsimustunne;
  - uriinikoguse vähenemine või puudumine;
  - südame löögisageduse kiirenemine.

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 hüpoglükeemiat ja mida teha, kui tekivad ülalkirjeldatud nähud.

Kuseteede infektsioonid (sage, võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)
- Need on kuseteede raske infektsiooni nähud:
  - palavik ja/või külmavärinad;
  - põletustunne urineerimisel;
  - valu seljas või küljes.

Ehkki seda esineb vaid aeg-ajalt, siiski kui märkate uriinis verd, rääkige sellest kohe oma arstile.

Muud ainult kanagliflosiinist põhjustatud kõrvaltoimed:
Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)
- vaginaalne seeninfektsioon.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)
- peenise või eesnaha lööve või punetus (seeninfektsioon);
- 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 (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)
- 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 (kratiniini- või uureasisalduse suurenemine) või kaaliumisisalduse suurenemine;
- vereproovid võivad näidata vere fosfaadisisalduse suurenemist;
- luumurd;
- neerupuudulikkus (peamiselt organismi liigse vedelikukaotuse tagajärjel);
- alajäseme (enamasti varvaste) amputatsioonid, eriti juhul kui teil on suur risk südamehaiguse tekkeks;
- fimoos – raskused eesnaha tagasitõmbamisel üle peenisepea;
- nahareaktsioonid pärast päikesevalgusega kokkupuutumist.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
- nekrotiseeriv lahkliha fastsiit ehk Fournier' gangreen (suguelundite või lahkliha piirkonna pehmete kudede tõsine infektsioon).

Ainult metformiini tarvitamisel esinevad kõrvaltoimed, mida ei ole kirjeldatud kanagliflosiini puhul:
- Väga sage: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu kadumine.
- Sage: metallimaitse suus (maitsemeele häired), vitamiin B12 sisalduse vähenemine (võib põhjustada aneemiat – punaste vereliblede väikest arvu).
- Väga harv: maksatalitluse testide häired, hepatiit (maksaprobleem) ja sügelus.

Kõrvaltoimetest teatamine
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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades 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 30ºC.

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 kanagliflosiin ja metformiinvesinikkloriid.
  - Üks 50 mg/850 mg tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
  - Üks 50 mg/1000 mg tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 50 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
  - Üks 150 mg/850 mg tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
  - Üks 150 mg/1000 mg tablett sisaldab kanagliflosiinhemihüdraati koguses, mis vastab 150 mg kanagliflosiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
- Teised koostisosad on:
  - Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, hüpromelloos, kroskarmelloosnaatrium ja magneesiumstearaat.
  - Õhuke polümeerikate:
    - 50 mg/850 mg tabletid: makrogool 3350, polü(vinüülalkohol), talk, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).
    - 50 mg/1000 mg tabletid: makrogool 3350, polü(vinüülalkohol), talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).
    - 150 mg/850 mg tabletid: makrogool 3350, polü(vinüülalkohol), talk, titaandioksiid (E171) ja kollane raudoksiid (E172).
    - 150 mg/1000 mg tabletid: makrogool 3350, polü(vinüülalkohol), 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 ja 60 tabletti, ning mitmikpakendi karbid, milles on 180 tabletti (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

Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.