

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia, joka vastaa 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.

Vokanamet 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia, joka vastaa 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia, joka vastaa 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.

Vokanamet 150 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia, joka vastaa 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletti on vaaleanpunainen, kapselinmuotoinen, pituudeltaan 20 mm, kalvopäällysteinen, ja sen toisella puolella on merkintä ”CM” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”358”.

Vokanamet 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletti on beigenvärisen, kapselinmuotoinen, pituudeltaan 21 mm, kalvopäällysteinen, ja sen toisella puolella on merkintä ”CM” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”551”.

Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletti on vaaleankeltainen, kapselinmuotoinen, pituudeltaan 21 mm, kalvopäällysteinen, ja sen toisella puolella on merkintä ”CM” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”418”.

Vokanamet 150 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletti on purppuranvärisen, kapselinmuotoinen, pituudeltaan 22 mm, kalvopäällysteinen, ja sen toisella puolella on merkintä ”CM” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”611”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vokanamet on tarkoitettu aikuisten tyypin 2 diabeteksen hoitoon ruokavalion ja liikunnan lisänä

- potilaille, joiden diabetes ei ole riittävässä hoitotasapainossa hänen suurimmalla sietämällään metformiiniannoksella yksistään käytettynä
- yhdistelmänä muiden diabeteslääkkeiden kanssa potilaille, joiden diabetes ei ole riittävässä hoitotasapainossa metformiinilla ja näillä lääkevalmisteilla
- potilaille, jotka käyttävät jo ennestään kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää erillisinä tabletteina.

Tutkimustulokset käytöstä yhdistelmänä muiden hoitojen kanssa, vaikutuksista veren glukoositasapainoon ja kardiovaskulaaritapahtumiin sekä tiedot tutkituista potilasjoukoista, ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m²)

Veren glukoosipitoisuutta alentava Vokanamet-annos on sovitettava yksilöllisesti kunkin potilaan hoito-ohjelman, hoidon tehon ja siedettävyyden mukaan käyttämällä suositeltua vuorokausiannosta 100 mg tai 300 mg kanagliflotsiinia ja ylittämättä suun kautta otettavan metformiinin suurinta suositeltua vuorokausiannosta.

Potilaat, joiden veren glukoosipitoisuus ei ole riittävässä tasapainossa käytettäessä suurinta potilaan sietämää metformiiniannosta

Jos potilaan veren glukoosipitoisuus ei ole riittävässä tasapainossa, Vokanamet-aloitusannokseksi suositellaan 50 mg kanagliflotsiinia kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä potilaan jo ennestään käyttämän metformiiniannoksen kanssa tai tätä lähin hoidon kannalta sopiva annos. Jos potilas sietää 50 mg kanagliflotsiinia sisältävän Vokanamet-annoksen ja veren glukoosipitoisuuden hoitoa on tarpeen tehostaa, annos voidaan suurentaa 150 mg kanagliflotsiinia sisältävään Vokanamet-annokseen kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. jäljempänä ja kohta 4.4).

Potilaat, jotka siirtyvät Vokanamet-hoitoon erillisistä kanagliflotsiini- ja metformiinitableteista

Jos potilas siirtyy Vokanamet-hoitoon käytettyään kanagliflotsiinia ja metformiinia erillisinä tabletteina, Vokanamet-hoito on aloitettava samalla kokonaisvuorokausiannoksella, jona potilas on jo ennestään käyttänyt kanagliflotsiinia ja metformiinia tai metformiinin lähimmällä hoidon kannalta sopivalla annoksella.

Kanagliflotsiinin annostitrausta (lisätään optimaaliseen metformiiniannokseen) on harkittava, ennen kuin potilas siirtyy Vokanamet-hoitoon.

Jos potilas sietää 50 mg kanagliflotsiinia sisältävän Vokanamet-hoidon ja veren glukoosipitoisuuden hoitoa on tarpeen tehostaa, annoksen suurentamista 150 mg kanagliflotsiinia sisältävään Vokanamet-hoitoon voidaan harkita.

Jos potilas on iältään ≥ 75 vuotta, potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia tai jos kanagliflotsiinista hoidon alussa aiheutuva diureesi muutoin aiheuttaa potilaalle riskin, 50 mg kanagliflotsiinia sisältävän Vokanamet-annoksen suurentamisessa on oltava varovainen (ks. kohta

4.4). Jos potilaalla on viitteitä volyymivajeesta, tämä tila suositellaan korjaamaan ennen Vokanamet-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Kun Vokanamet-hoitoa käytetään lisälääkkeenä insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävien lääkkeiden (esim. sulfonyyliurean) kanssa, pienempää insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävien lääkkeiden annosta saattaa olla tarpeen harkita hypoglykemiariskin vähentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Koska metformiini eliminoituu osittain munuaisten kautta ja iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta on todennäköisemmin heikentynyt, ikääntyvien potilaiden Vokanamet-hoidossa on oltava varovainen. Munuaisten toiminta on etenkin iäkkäillä potilailla tarpeen tutkia säännöllisesti, jotta voidaan estää metformiiniin liittyvä maitohappoasidoosi. Kanagliflotsiiniin liittyvä vähentyneen nestetilavuuden riski on otettava huomioon (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Vokanamet on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

eGFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Metformiinin enimmäisvuorokausiannos on hyvä jakaa 2–3 annokseen vuorokaudessa.

Jos potilaan eGFR-arvo on < 60 ml/min/1,73 m², maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan.

Mikäli Vokanamet-valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Suositukset annoksen muuttamiseen

eGFR ml/min/1,73 m ²	Metformiini	Kanagliflotsiini
60–89	Enimmäisvuorokausiannos on 3 000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Enimmäisvuorokausiannos on 300 mg.
45–59	Enimmäisvuorokausiannos on 2 000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Kanagliflotsiinihoitoa ei saa aloittaa. Jos potilas sietää kanagliflotsiinihoidon, hoitoa voidaan jatkaa enintään kokonaisvuorokausiannoksella 100 mg.
30–44	Enimmäisvuorokausiannos on 1 000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Kanagliflotsiinia ei saa käyttää.
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	Kanagliflotsiinia ei ole tutkittu vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Maksan vajaatoiminta

Vokanamet on valmisteen vaikuttavana aineena sisältämän metformiinin vuoksi vasta-aiheinen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Vokanamet-hoidosta ei ole kliinisistä kokemusta.

Pediatriset potilaat

Vokanamet-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta

Vokanamet otetaan suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa aterioiden yhteydessä, jotta voidaan vähentää metformiiniin liittyviä maha-suolikanavan häiritseviä vaikutuksia. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

Jos annoksen ottaminen unohtuu, potilaan on otettava se heti, kun hän huomaa unohtaneensa lääkkeen ottamisen, ellei ole jo aika ottaa seuraava annos. Tällöin potilaan pitää jättää unohtunut annos ottamatta ja ottaa lääkevalmiste seuraavana tavanomaisena ottamisajankohtana.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi).
- Diabeettinen prekooma.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
- Akuutit tilat, joihin saattaa liittyä munuaisten toiminnan muutoksia, kuten elimistön kuivuminen, vaikea infektio, sokki (ks. kohta 4.4).
- Akuutti tai krooninen sairaus, josta saattaa aiheutua kudosten hypoksiaa, kuten sydämen tai hengityksen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, sokki.
- Maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa Vokanamet-hoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypillisiä oireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava Vokanamet-

valmisteen käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH ($< 7,35$), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

Maitohappoasidoosin riski on otettava huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten lihaskrampeja, joihin liittyy ruoansulatushäiriöitä, kuten vatsakipua ja vaikeaa astenaa.

Munuaistoiminta

Munuaisten toiminnan heikkeneminen on iäkkäillä potilailla yleistä ja oireetonta. Hoidossa on munuaisten vajaatoiminnan kehittyessä oltava erityisen varovainen, esimerkiksi jos aloitetaan verenpainelääkitys tai diureettinen hoito tai jos aloitetaan hoito tulehduskipulääkkeillä.

Kanagliflotsiinin teho glukoositasapainon hallinnassa riippuu munuaisten toiminnasta, joten sen teho on heikompi, jos potilaalla on keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, kanagliflotsiini ei todennäköisesti tehoa (ks. kohta 4.2).

Jos potilaan eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl < 60 ml/min, volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (esim. asentohuimaus, ortostaattinen hypotensio, hypotensio) ilmaantuvuuden raportoitiin olleen suurempi, etenkin 300 mg:n annoksen käytössä. Tällä potilasryhmällä raportoitiin lisäksi enemmän kaliumpitoisuuksien suurenemista ja voimakkaammin suurentuneita seerumin kreatiniinipitoisuuksia ja veren ureatyypipitoisuuksia (ks. kohta 4.8).

Kanagliflotsiiniannos on siksi rajoitettava 100 mg:aan vuorokaudessa, jos potilaan eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl < 60 ml/min. Kanagliflotsiinia ei saa antaa glukoositasapainon hallintaan potilaille, joiden eGFR on jatkuvasti < 45 ml/min/1,73 m² tai CrCl < 45 ml/min (ks. kohta 4.2).

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Leikkaushoito

Koska Vokanamet sisältää metformiinia, Vokanamet-hoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai perorallisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

B₁₂-vitamiinin pienentynyt pitoisuus / puutos

Metformiini voi pienentää B₁₂-vitamiinin pitoisuutta seerumissa. Pienen B₁₂-vitamiinipitoisuuden riski suurenee metformiiniannoksen suurenemisen ja hoidon keston myötä ja/tai potilailla, joilla on tunnetusti B₁₂-vitamiinin puutosta aiheuttavia riskitekijöitä. Jos B₁₂-vitamiinin puutosta epäillään (esim. anemia tai neuropatia), B₁₂-vitamiinin pitoisuuksia seerumissa on seurattava. B₁₂-vitamiinipitoisuuden säännöllinen seuranta voi olla tarpeen potilailla, joilla on B₁₂-vitamiinin puutoksen riskitekijöitä. Metformiinihoitoa jatketaan niin kauan kuin potilas sietää sitä eikä hoito ole vasta-aiheista, ja B₁₂-vitamiinin puutos korjataan asianmukaisesti voimassa olevien hoitosuositusten mukaisesti.

Potilaat, joilla on volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten riski

Kanagliflotsiini indusoi vaikutusmekanisminsa vuoksi osmoottista diureesia lisäämällä glukoosin erittymistä virtsaan, mikä saattaa pienentää suonensisäistä tilavuutta ja alentaa verenpainetta (ks.

kohta 5.1). Volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension tai hypotension) lisääntymistä esiintyi kanagliflotsiinilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisemmin 300 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä ja niitä esiintyi yleisimmin kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.8).

Hoidossa on oltava varovainen, jos kanagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen aleneminen voi aiheuttaa potilaalle riskin, esim. jos potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonisairautta, potilaan eGFR on $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, potilas käyttää verenpainelääkkeitä ja hänellä on aiemmin ollut matala verenpaine, potilas käyttää diureetteja tai on iäkäs (≥ 65 -vuotias) (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Volyymivajeen vuoksi keskimäärin hieman pienentyneitä eGFR-arvoja todettiin 6 ensimmäisen kanagliflotsiinihoitoviikon aikana. Suonensisäisen tilavuuden edellä kuvattua huomattavammalle pienenemiselle alttiilla potilailla on havaittu toisinaan huomattavampaa eGFR-arvon pienenemistä ($> 30 \%$), joka korjaantui myöhemmin ja jonka vuoksi kanagliflotsiinihoito oli harvinaisissa tapauksissa keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

Potilaita on kehotettava ilmoittamaan volyymivajeeseen liittyvistä oireista. Kanagliflotsiinia ei suositella potilaille, jotka käyttävät loop-diureetteja (ks. kohta 4.5) tai joilla on volyymivaje esim. akuutin sairauden (kuten maha-suolikanavan sairauden) seurauksena.

Jos Vokanamet-hoitoa saavalla potilaalla on samanaikaisesti muita vähentyneeseen nestetilavuuteen johtavia tiloja (esim. ruoansulatuselimistön sairaus), nestetilavuutta ja seerumin elektrolyyttejä suositellaan seuraamaan tarkoin (esim. lääkärintutkimus, verenpainemittaus, laboratoriotutkimukset, munuaisten toimintakokeet mukaan lukien). Vokanamet-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti voidaan harkita, jos potilaan nestetilavuus pienenee Vokanamet-hoidon aikana, kunnes tila on saatu korjatuksi. Jos hoito keskeytetään, glukoosipitoisuuden tiheää seurantaa on harkittava.

Diabeettinen ketoasidoosi

SGLT2:n estäjillä, kanagliflotsiini mukaan lukien, hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu harvinaisina tapauksina diabeettista ketoasidoosia. Osa tapauksista on ollut hengenvaarallisia, ja osa on johtanut potilaan kuolemaan. Tilan ilmenemismuoto on ollut monissa tapauksissa epätyypillinen, sillä verensokeripitoisuudet ovat olleet vain kohtalaisesti suurentuneet, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, onko diabeettinen ketoasidoosi todennäköisempi suurempien kanagliflotsiiniannosten yhteydessä. Diabeettisen ketoasidoosin riski vaikuttaa olevan suurempi potilailla, joiden munuaistoiminnan heikkeneminen on vaikeusasteeltaan keskivaikeaa tai vaikeaa ja jotka tarvitsevat insuliinia.

Diabeettisen ketoasidoosin riski pitää ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista uupumusta tai uneliaisuutta. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, potilas pitää tutkia heti ketoasidoosin selvittämiseksi verensokeripitoisuudesta riippumatta.

Jos potilaalla epäillään tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi, Vokanamet-hoito pitää heti lopettaa.

Jos potilas joutuu sairaalahoitoon vakavan akuutin sairauden vuoksi, hoito pitää keskeyttää. Keskeytä Vokanamet-hoito, jos mahdollista, sopivaksi ajanjaksoksi (päiviksi) ennen suurta leikkausta, vatsa- tai laihdutusleikkaus mukaan lukien, tai ennen muita invasiivisia toimenpiteitä, joihin liittyy pitkäaikainen paasto. Seerumin ketonien seurantaa suositellaan. Harkitse vaihtoehtoja hyperglykemiaa ehkäisevää lääkitystä, insuliini mukaan lukien.

Ketonipitoisuus kannattaa mitata verestä eikä virtsasta. Vokanamet-hoidon voi aloittaa uudelleen, kun ketonipitoisuus on normaali ja potilaan tila on saatu vakaaksi.

Potilaalta pitää selvittää ennen Vokanamet-hoidon aloittamista ketoasidoosille mahdollisesti altistavat aiemmat tekijät.

Diabeettinen ketoasidoosi saattaa joillakin potilailla pitkittyä Vokanamet-hoidon lopettamisen jälkeen, ts. se voi kestää pidempään kuin mitä kanagliflotsiinin puoliintumisajan plasmassa perusteella on oletettavissa (ks. kohta 5.2). Pitkäkestoisen diabeettisen ketoasidoosin yhteydessä on havaittu pitkittyneitä glukosivirtaisuuksia. Kanagliflotsiinin riippumattomilla tekijöillä saattaa olla osuutta pitkittyneisiin diabeettisen ketoasidoosin episodeihin. Insuliinipuutos saattaa osaltaan pidentää diabeettista ketoasidoosia, ja varmistettu insuliinipuutos on korjattava.

Potilaalla saattaa olla tavanomaista suurempi ketoasidoosin riski, jos potilaalla on pieni beetasolujen toimintareservi (esim. aikuisen piilevä autoimmuunidiabetes (LADA), tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joilla on pieni C-peptidipitoisuus, tai haimatulehdusta aiemmin sairastaneet potilaat), potilaalla on ruoan saantia rajoittava sairaus tai vaikea elimistön nestevajaus, potilaan insuliiniannosta on pienennetty tai potilaalla on lisääntynyt insuliinintarve akuutin sairauden, leikkauksen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi. SGLT2:n estäjien käytössä näiden potilasryhmien hoitoon pitää olla varovainen.

SGLT2:n estäjähoidon aloittamista uudelleen ei suositella, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi SGLT2:n estäjähoidon aikana, paitsi jos tunnustetaan jokin toinen diabeettista ketoasidoosia selvästi edistävä tekijä ja se on hävinnyt.

Kanagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu, joten Vokanamet-valmistetta ei saa käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Kliinisistä tutkimuksista saadut suppeat tiedot viittaavat siihen, että diabeettista ketoasidoosia esiintyy säännöllisesti SGLT2:n estäjillä hoitoa saavilla tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla.

Alaraaja-amputaatiot

Pitkäkestoisissa kliinisissä kanagliflotsiinitutkimuksissa, joissa oli mukana tyypin 2 diabetesta sairastavia potilaita, joilla oli todettu kardiovaskulaaritauti tai vähintään kaksi kardiovaskulaaritautien riskitekijää, kanagliflotsiiniin liitettiin suurentunut alaraaja-amputaatioiden riski lumelääkkeeseen verrattuna (vastaavasti 0,63 vs. 0,34 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti), ja tämä riskin suureneminen esiintyi pääasiassa varpaissa ja jalkaterän keskiosassa (ks. kohta 4.8). Pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana tyypin 2 diabetesta ja diabeteksen munuaistautia sairastavia potilaita, alaraaja-amputaatioiden riskissä ei havaittu eroja kanagliflotsiinia 100 mg ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä. Tässä tutkimuksessa noudatettiin alla mainittuja varotoimenpiteitä. Taustalla olevaa mekanismia ei ole varmistettu, joten amputaatioiden riskitekijöitä ei yleisiä riskitekijöitä lukuun ottamatta tunneta.

Potilaan esitiedoista on ennen Vokanamet-hoidon aloittamista arvioitava tekijät, jotka saattavat lisätä amputaation riskiä. Varotoimenpiteinä on harkittava niiden potilaiden tarkkaa seuranta, joilla on tavanomaista suurempi amputaatoriski, sekä kertomista ehkäisevän jalkahoidon ja riittävän nesteytyksen huolehtimisen tärkeydestä. Jos potilaalle kehittyy amputaatiota ennakoivia tapahtumia, kuten alaraajan ihoavauma, infektiot, osteomyeliitti tai kuolio, voidaan myös harkita Vokanamet-hoidon lopettamista.

Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)

Markkinoille tulon jälkeisistä välilihan nekrotisoivan faskiitin (tämä tunnetaan myös nimellä Fournier'n gangreeni) tapauksista on ilmoitettu nais- ja miespotilailla, jotka käyttävät SGLT2:n estäjiä. Tämä on harvinainen, mutta vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen tapahtuma, joka edellyttää kiireellistä leikkausta ja antibioottihoitoa.

Potilaita on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä on kipua, aristusta, punoitusta tai turvotusta genitaalialueella tai perineaalialueella ja tähän liittyy kuumetta tai huonovointisuutta. Huomatkaa, että nekrotisoivaa faskiittia voi edeltää urogenitaalinen infektiotai perineaalinen absessi. Jos Fournier'n gangreenia epäillään, Vokanametin käyttö on keskeytettävä ja hoito (mukaan lukien antibioottihoito ja puhdistusleikkaus) on aloitettava.

Kohonnut hematokriitti

Kanagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu kohonneita hematokriittiarvoja (ks. kohta 4.8), joten potilasta on seurattava tarkoin, jos hematokriitti on jo ennestään koholla.

Läkkäät potilaat

Läkkäillä potilailla saattaa olla suurempi vähentyneen nestetilavuuden riski ja he käyttävät todennäköisemmin diureetteja ja heidän munuaistensa toiminta on todennäköisemmin heikentynyt. Jos potilas on ≥ 75 -vuotias, volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) esiintyvyyden on raportoitu olevan suurempi. Tällä potilasryhmällä raportoitiin lisäksi huomattavammin pienentyneitä GFR-arvoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Sukupuolielinten sieni-infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin natrium–glukoosikuljetusjärjestelmä 2:n (SGLT2) estomekanismiin liittyvää lisääntynyttä glukoosin erittymistä virtsaan, ulkosynnyttimen kandidiaasia naisilla sekä balaniittia ja balanopostiittia miehillä (ks. kohta 4.8). Jos mies- ja naispotilaalla oli aiemmin ollut sukupuolielinten sieni-infektioita, infektion kehittyminen oli todennäköisempää. Balaniittia ja balanopostiittia esiintyi pääasiassa ympärileikkaamattomilla miespotilailla. Joissakin tapauksissa näistä aiheutui fimoosi ja/tai ne johtivat ympärileikkaukseen. Suurin osa sukupuolielinten sieni-infektioista hoidettiin paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, joko resepti- tai itsehoitovalmisteilla, ja Vokanamet-hoitoa jatkettiin tänä aikana.

Virtsatieinfektiot

Markkinoille tulon jälkeisistä komplisoituneiden virtsatieinfektioiden, myös pyelonefriitin ja urosepsiksen, tapauksista on ilmoitettu kanagliflotsiinihoitoa saavilla potilailla, ja ne ovat usein johtaneet hoidon keskeyttämiseen. Kanagliflotsiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla on komplisoitunut virtsatieinfektio.

Sydämen vajaatoiminta

New York Heart Association (NYHA) -luokan III potilaista on vähän kokemusta eikä kanagliflotsiinilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista ole saatu kokemusta NYHA-luokan IV potilaista.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Vokanamet-hoitoa saavien potilaiden virtsan glukoosikoe saattaa olla positiivinen valmisteiden vaikutusmekanismin vuoksi.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vokanamet-valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia, mutta tällaisia tutkimuksia on tehty vaikuttavilla aineilla (kanagliflotsiinilla ja metformiinilla) erikseen. Kanagliflotsiinin (300 mg kerran vuorokaudessa) ja metformiinin (2000 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen käyttö ei vaikuttanut kliinisesti oleellisesti kanagliflotsiinin eikä metformiinin farmakokinetiikkaan.

Kanagliflotsiini

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diureetit

Kanagliflotsiini saattaa voimistaa diureettien vaikutusta ja lisätä elimistön kuivumisen ja hypotension riskiä (ks. kohta 4.4).

Kanagliflotsiinia ei suositella potilaille, jotka käyttävät loop-diureetteja.

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkkeet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkkeet, kuten sulfonyyliureat, voivat aiheuttaa hypoglykemiaa. Insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävän lääkkeen annosta saattaa olla siksi tarpeen pienentää hypoglykemiariskin pienentämiseksi, jos näitä käytetään yhdistelmänä Vokanametin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus kanagliflotsiiniin

Kanagliflotsiini metaboloituu pääasiassa UDP-glukuronyylitransferaasi 1A9- (UGT1A9) ja 2B4- (UGT2B4) -välitteisen glukuronidikonjugaation välityksellä. Kanagliflotsiinin kuljettajaproteiineja ovat P-glykoproteiini (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP).

Entsyymien induktorit (esim. mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], rifampisiini, barbituraatit, fenytoiini, karbamatsiini, ritonaviiri, efavirensi) saattavat pienentää kanagliflotsiinaltistusta. Kun kanagliflotsiinia annettiin yhdessä rifampisiinin (monien aktiivisten kuljettajien ja lääkevalmisteita metaboloivien entsyymien induktorin) kanssa, kanagliflotsiinin systeemisen altistuksen (pitoisuus–pinta-alakäyrä, AUC) havaittiin vähentyneen 51 % ja huippupitoisuuden (C_{max}) pienentyneen 28 %. Kanagliflotsiinaltistuksen tällainen pieneminen saattaa heikentää sen tehoa.

Jos näiden UGT-entsyymien ja kuljettajaproteiinien yhdistelmäinduktoreja joudutaan antamaan samanaikaisesti kanagliflotsiinihoidon aikana, veren glukoositasapainoa on seurattava sen arvioimiseksi, onko vaste kanagliflotsiinille riittävä. Jos näiden UGT-entsyymien indusoijaa on välttämättömästi käytettävä samaan aikaan kanagliflotsiinin kanssa, Vokanamet-annoksen suurentamista 150 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa saattaa olla syytä harkita, jos potilas parhaillaan sietää kanagliflotsiiniannoksen 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ja tiukempi veren glukoosipitoisuuden kontrolli on tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kolestyramiini saattaa pienentää kanagliflotsiinaltistusta. Kanagliflotsiinin saa ottaa viimeistään 1 tuntia ennen sappihappoja sitovan lääkeaineen ottamista tai aikaisintaan 4–6 tuntia sen ottamisen jälkeen, jotta mahdolliset vaikutukset niiden imeytymiseen voidaan minimoida.

Yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että metformiini, hydroklooritiatsidi, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli), siklosporiini ja/tai probenesidi eivät muuta kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaa.

Kanagliflotsiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Digoksiini

Kun kanagliflotsiinia 300 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan ja digoksiinikerta-annos 0,5 mg ja sen jälkeen digoksiiniannoksia 0,25 mg vuorokaudessa 6 vuorokauden ajan käytettiin yhdistelmänä, digoksiinin AUC-arvo suureni 20 % ja C_{max} -arvo suureni 36 % todennäköisesti P-gp:n estymisen seurauksena. Kanagliflotsiinin on havaittu estävän P-gp:tä *in vitro*. Jos potilas käyttää digoksiinia tai muita sydänglykosideja (esim. digitoksiinia), potilasta on seurattava asianmukaisesti.

Litium

SGLT2:n estäjien samanaikainen käyttö litiumin kanssa saattaa pienentää seerumin litiumpitoisuuksia. Seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tavallista tarkemmin kanagliflotsiinihoidon aikana, etenkin hoidon alussa ja annosmuutosten yhteydessä.

Dabigatraani

Kanagliflotsiinin (heikko P-gp:n estäjä) samanaikaisen käytön vaikutusta dabigatraanieteksilätiin (P-gp:n substraatti) ei ole tutkittu. Koska kanagliflotsiini saattaa suurentaa dabigatraanipitoisuuksia, potilasta on seurattava (tarkkailtava verenvuodon tai anemian oireita) dabigatraanin ja kanagliflotsiinin käytössä yhdistelmänä.

Simvastatiini

Kanagliflotsiiniannosten 300 mg kerran vuorokaudessa 6 vuorokauden ajan käyttö yhdistelmänä simvastatiinin (CYP3A4:n substraatti) 40 mg:n kerta-annoksen kanssa johti simvastatiinin AUC-arvon suurenemiseen 12 % ja $C_{\max}$ -arvon suurenemiseen 9 % sekä simvastatiinihapon AUC-arvon suurenemiseen 18 % ja $C_{\max}$ -arvon suurenemiseen 26 %. Simvastatiini- ja simvastatiinihappoaltistuksen suurenemisen ei katsota olevan kliinisesti oleellista.

Kanagliflotsiinin BCRP-proteiinia suolistossa estävää vaikutusta ei voida sulkea pois, joten altistus BCRP:n kuljettamille lääkevalmisteille, esim. tietyille statiineille, kuten rosuvastatiinille, ja joillekin syöpälääkevalmisteille, saattaa siksi lisääntyä.

Kanagliflotsiinilla ei yhteisvaikutustutkimuksissa ollut vakaassa tilassa kliinisesti oleellisia vaikutuksia metformiinin, ehkäisytablettien (etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin), glibenklamidin, parasetamolin, hydroklooritiatsidin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan.

Lääkevalmisteista aiheutuvat häiriöt laboratoriotutkimuksissa

1,5-AG-määritys

Kanagliflotsiinista aiheutuva lisääntynyt glukoosin erittyminen virtsaan voi pienentää 1,5-anhydroglusitolin (1,5-AG) pitoisuutta virheellisesti, minkä vuoksi 1,5-AG-määritys glukoositasapainon arvioimiseksi on epäluotettava. 1,5-AG-määritystä ei siksi pidä käyttää Vokanamet-hoitoa saavien potilaiden glukoositasapainon arviointiin. Lisätietojen saamiseksi saattaa olla tarpeen ottaa yhteyttä 1,5-AG-testin valmistajaan.

Metformiini

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski (etenkin paaston, vahaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä), mikä johtuu Vokanamet-valmisteen vaikuttavasta aineesta metformiinista (ks. kohta 4.4). Alkoholin käyttöä ja alkoholia sisältäviä lääkevalmisteita pitää välttää.

Jodivaroaineet

Jodia sisältävien varjoaineiden antaminen laskimoon radiologisia tutkimuksia varten saattaa aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, mistä seuraa metformiinin kertymistä elimistöön ja maitohappoasidoosin riski. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kationiset lääkevalmisteet

Munuaisten tubulaarisen erityksen kautta eliminoituvilla kationisilla lääkevalmisteilla (esim. simetidiinillä) saattaa olla yhteisvaikutuksia metformiinin kanssa, sillä ne kilpailevat samasta munuaisten tubulaarisesta kuljetusjärjestelmästä. Seitsemällä terveellä vapaaehtoisella tehty tutkimus osoitti, että simetidiini 400 mg:n annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa suurensi metformiinin AUC-arvoa 50 % ja $C_{\max}$ -arvoa 81 %. Veren glukoosipitoisuuden tarkkaa seuranta, annoksen muuttamista suositusannostusten puitteissa ja muutoksia diabeteksen hoitoon pitää siksi harkita, jos potilas käyttää samanaikaisesti munuaisten tubulusten kautta eliminoituvia kationisia lääkevalmisteita (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Varotoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi (COX) II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

Glukokortikoideilla (systemisesti tai paikallisesti käytetyillä), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on niille ominaista hyperglykeemistä aktiivisuutta. Potilaalle on kerrottava tästä, ja veren glukoosipitoisuus on tarkistettava tiheämmin väliajoin, etenkin aloitettaessa hoitoa tällaisilla lääkevalmisteilla. Veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkevalmisteiden annosta on tarvittaessa muutettava muiden lääkevalmisteiden käytön aikana ja lopetettaessa niiden käyttö.

Koska diureetit (etenkin loop-diureetit) saattavat heikentää munuaisten toimintaa, ne saattavat suurentaa metformiiniin liittyvää maitohappoasidoosin riskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja pelkän kanagliflotsiinin tai Vokanametin käytöstä raskaana oleville naisille. Kanagliflotsiinilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Metformiinin raskauden aikaisesta käytöstä saadut suppeat tiedot eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien suurentuneeseen riskiin. Metformiinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Vokanametia ei saa käyttää raskauden aikana. Kun raskaus todetaan, Vokanamet-hoito on lopetettava.

Imetys

Eläimillä ei ole tehty laktation aikana kokeita Vokanamet-valmisteen vaikuttavien aineiden yhdistelmällä. Ei tiedetä, erittyvätkö kanagliflotsiini ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet kanagliflotsiinin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon samoin kuin farmakologisesti välittyviä vaikutuksia imetettäviin jälkeläisiin ja kanagliflotsiinille altistuneisiin nuoriin rottiin (ks. kohta 5.3). Metformiini erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Vokanametia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Vokanametin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Kanagliflotsiinista tai metformiinista ei havaittu eläinkokeissa vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vokanametilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaalle on kuitenkin kerrottava hypoglykemian riskistä käytettäessä Vokanametia lisälääkkeenä insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävien lääkkeiden kanssa sekä volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten, kuten asentohuimauksen, lisääntyneestä riskistä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Kanagliflotsiini

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kanagliflotsiinin turvallisuutta selvitettiin 22 645:llä tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, missä on mukana kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmän arviointi 16 334 potilaalla. Tämän lisäksi tehtiin 18 viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaiheen 2 tutkimus valmisteiden annostelusta kaksi kertaa vuorokaudessa (50 mg tai 150 mg kanagliflotsiinia lisälääkkeenä 500 mg:n metformiiniannosten kanssa) 279 potilaalla, joista 186 sai hoitoa kanagliflotsiinilla lisälääkkeenä metformiinin kanssa.

Turvallisuuden ja siedettävyyden ensisijainen arvio tehtiin neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun kliinisen tutkimuksen (monoterapiana sekä lisälääkkeenä metformiinin, metformiinin ja sulfonyyliurean sekä metformiinin ja pioglitatsonin kanssa) yhdistetyssä analyysissä (n = 2 313). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat hypoglykemia yhdistelmähoidossa insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa, ulkosynnyttimen kandidiaasi, virtsatieinfektio ja polyuria tai pollakisuria (eli tiheä virtsaamistarve). Hoidon lopettamiseen $\geq 0,5$ %:lla kaikista kanagliflotsiinihoitoa näissä tutkimuksissa saaneista potilaista johtaneita haittavaikutuksia olivat ulkosynnyttimen kandidiaasi (0,7 %:lla naispotilaista) sekä balaniitti tai balanopostiitti (0,5 %:lla miespotilaista). Koko kanagliflotsiiniohjelman tiedoista (lumelääkkeellä ja aktiivisella aineella kontrolloiduista tutkimuksista) tehtiin raportoitujen haittavaikutusten arvioimiseksi lisäksi turvallisuusanalyysit (pitkäaikaistiedot mukaan lukien), jotta haittavaikutukset voitiin tunnistaa (ks. taulukko 2) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 esitetyt haittavaikutustiedot perustuvat edellä kuvattujen lumevalmisteella ja vaikuttavalla aineella kontrolloitujen tutkimusten yhdistettyyn analyysiin. Tässä taulukossa on mukana myös kanagliflotsiinin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä maailmanlaajuisesti raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2: Haittavaikutukset lumevalmisteella^e ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa tutkimuksissa^e sekä valmisteiden markkinoille tulon jälkeen

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Haittavaikutus</i>
<i>Esiintyvyys</i>	
<i>Infektiot</i>	
hyvin yleinen	Ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi ^{b, j}
yleinen	Balaniitti tai balanopostiitti ^{b, k} , virtsatieinfektio ^c (valmisteiden markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pyelonefriittiä ja urosepsistä)

tuntematon	Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni) ^d
Immuunijärjestelmä	
harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
hyvin yleinen	Hypoglykemia yhdistelmähoidossa insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa ^c
melko harvinainen	Elimistön kuivuminen ^a
harvinainen	Diabeettinen ketoasidoosi ^b
Hermosto	
melko harvinainen	Asentohuimaus ^a , synkopee ^a
Verisuonisto	
melko harvinainen	Hypotensio ^a , ortostaattinen hypotensio ^a
Ruoansulatuselimistö	
yleinen	Ummetus, jano ^f , pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudος	
melko harvinainen	Valoherkkyys, ihottuma ^g , nokkosihottuma
harvinainen	Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
melko harvinainen	Luunmurtumat ^h
Munuaiset ja virtsatiet	
yleinen melko harvinainen	Polyuria tai pollakisuria ⁱ Munuaisten vajaatoiminta (lähinnä volyymivajeen yhteydessä)
Tutkimukset	
yleinen melko harvinainen	Dyslipidemia ^l , suurentunut hematokriitti ^{b, m} Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus ^{b, n} , suurentunut veren ureapitoisuus ^{b, o} , suurentunut veren kaliumpitoisuus ^{b, p} , suurentunut veren fosfaattipitoisuus ^q
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	
melko harvinainen	Alaraaja-amputaatiot (pääasiassa varpaan ja jalkaterän keskiosan amputaatiot), etenkin potilailla, joilla on suuri sydäntautiriski ^b

^a Liittyy volyymivajeeseen, ks. kohta 4.4 ja haittavaikutuksen kuvaus jäljempänä.

^b Ks. kohta 4.4 ja haittavaikutuksen kuvaus jäljempänä.

^c Ks. haittavaikutuksen kuvaus jäljempänä.

^d Ks. kohta 4.4.

^e Yksittäisten pivotaalitutkimusten (sisältää keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, iäkkäämmillä potilailla [≥ 55 -vuotiaista ≤ 80 -vuotiaisiin], suurentuneen kardiovaskulaarisen tai munuaisriskin potilailla tehdyt tutkimukset) turvallisuustietoprofiilit olivat yleensä yhdenmukaiset tässä taulukossa esitettyjen todettujen haittavaikutusten kanssa.

^f Jano sisältää termit jano, suun kuivuminen ja polydipsia.

^g Ihottuma sisältää termit erytematoottinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma ja rakkulainen ihottuma.

^h Liittyy luunmurtumiin, ks. haittavaikutuksen kuvaus jäljempänä.

ⁱ Polyuria tai pollakisuria sisältää termit polyuria, pollakisuria, virtsaamispakko, nykturia ja lisääntynyt virtsaneritys.

^j Ulkosynnyttimen kandidiaasi sisältää termit ulkosynnyttimen kandidiaasi, ulkosynnyttimen sieni-infektio, vulvovaginiitti, emätininfektio, vulviitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.

^k Balaniitti tai balanopostiitti sisältää termit balaniitti, balanopostiitti, *Candida*-peräinen balaniitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.

^l Prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten käytössä lumelääkkeeseen verrattuna: kokonaiskolesterolipitoisuus 3,4 % ja 5,2 % versus 0,9 %;

HDL-kolesterolipitoisuus 9,4 % ja 10,3 % *versus* 4,0 %; LDL-kolesterolipitoisuus 5,7 % ja 9,3 % *versus* 1,3 %; non-HDL-kolesterolipitoisuus 2,2 % ja 4,4 % *versus* 0,7 %; triglyseridipitoisuus 2,4 % ja 0,0 % *versus* 7,6 %.

- ^m Hematokriitin keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,4 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,5 % verrattuna 0,0 % lumelääkkeen käytössä.
- ⁿ Kreatiniinipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,8 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 4,0 % verrattuna 1,5 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- ^o Veren ureatyypipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 17,1 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 18,0 % verrattuna 2,7 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- ^p Veren kaliumpitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 0,5 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 1,0 % verrattuna 0,6 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- ^q Seerumin fosfaattipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 3,6 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 5,1 % verrattuna 1,5 %:iin lumelääkkeen käytössä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Alaraaja-amputaatiot

Integroitu CANVAS-ohjelma koostui kahdesta laajasta pitkäkestoisesta, satunnaistetusta, lumekontrolloidusta tutkimuksesta (CANVAS ja CANVAS-R), ja niissä oli mukana 10 134 potilasta. Ohjelmassa havaittiin, että potilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes ja joilla oli todettu kardiovaskulaaritauti tai vähintään kaksi kardiovaskulaaritaudin riskitekijää, kanagliflotsiiniin liittyi suurentunut alaraaja-amputaatioiden riski. Epäsuhta oli todettavissa jo ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana. Potilaiden seuranta-aika oli CANVAS-tutkimuksessa keskimäärin 5,7 vuotta ja CANVAS-R-tutkimuksessa keskimäärin 2,1 vuotta. Amputaation riski oli suurin potilailla, joille oli tehty amputaatio ennen hoidon aloittamista, joilla oli ääreisverisuonisairaus tai neuropatia, riippumatta siitä, saiko potilas kanagliflotsiinia vai lumevalmistetta. Alaraaja-amputaation riski ei ollut annoksesta riippuvainen. Integroidun CANVAS-ohjelman amputaatiota koskevat tulokset esitetään taulukossa 3.

100 mg:n kanagliflotsiiniannosten käyttöön liittyvässä alaraaja-amputaatioiden riskissä ei ollut eroa lumelääkkeeseen verrattuna (vastaavasti 1,2 vs. 1,1 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti [HR: 1,11; 95 % CI 0,79; 1,56]) pitkäkestoisessa munuaisiin liittyvien hoitotulosten tutkimuksessa, jossa oli mukana 4 397 tyypin 2 diabetesta ja diabeteksen munuaistautia sairastavaa potilasta (ks. kohta 4.4). Muissa tyypin 2 diabetesta koskeneissa kanagliflotsiinitutkimuksissa potilailla, jotka muodostivat 8 114 potilaan yleisen diabetespotilasjoukon, alaraaja-amputaation riskissä ei todettu eroa verrokkeihin verrattuna.

Taulukko 3: Amputaatioiden integroitu analyysi tutkimuksista CANVAS ja CANVAS-R

	Lumelääke N = 4344	kanagliflotsiini N = 5790
Tutkittavia, joilla tapahtuma, lkm yhteensä, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Ilmaantuvuus (100 potilasvuotta kohden)	0,34	0,63
Riskitiheyssuhde (95 % CI) vs. lumelääke		1,97 (1,41; 2,75)
Pieni amputaatio, n (%) [*]	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Suuri amputaatio, n (%) [†]	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Huom.: Ilmaantuvuus perustuu niiden potilaiden lukumäärään, joille on tehty vähintään yksi amputaatio, eikä amputaatiota koskevien tapahtumien kokonaislukumäärään. Potilaan seuranta-aika lasketaan päivästä 1 ensimmäisen amputaatiota koskevan tapahtuman päivämäärään. Joillekin potilaille tehtiin usempi kuin yksi amputaatio. Pienten ja suurten amputaatioiden prosenttiosuus perustuu kunkin potilaan suurimpaan amputaatioon.

^{*} Varvas ja jalkaterän keskiosa

[†] Nilkasta, polven alapuolelta ja polven yläpuolelta

CANVAS-ohjelman tutkittavilla, joille tehtiin amputaatio, yleisimpiä amputaatiokohtia kummassakin hoitoryhmässä olivat varvas ja jalkaterän keskiosa (71 %) (ks. taulukko 3). Useat amputaatiot (toisinaan kummankin alaraajan amputaatioita) olivat harvinaisia ja niiden osuus oli kummassakin hoitoryhmässä samankaltainen.

Kummassakin hoitoryhmässä tavallisimpia amputaatiotarpeeseen liittyneitä tapahtumia olivat alaraajan infektiot, diabeettinen jalkahaavauma, ääreisvaltimotauti ja kuolio (ks. kohta 4.4).

Volyyimivajeeseen liittyvät haittavaikutukset

Kaikkien volyyimivajeeseen liittyneiden haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, elimistön kuivumisen ja synkopeen) ilmaantuvuus neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä oli 1,2 % kanagliflotsiinia 100 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla, 1,3 % kanagliflotsiinia 300 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla ja 1,1 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Kahdessa aktiivisella aineella kontrolloidussa tutkimuksessa ilmaantuvuus oli kanagliflotsiinihoidon yhteydessä samankaltainen kuin vertailuvalmisteita käytettäessä.

Yhdessä erityisessä pitkäkestoisessa kardiovaskulaaritutkimuksessa (CANVAS), jossa potilaat olivat yleensä iäkkäämpiä ja heillä oli useammin diabeteksen komplikaatioita, volyyimivajeeseen liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 2,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä, 2,9 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä ja 1,9 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden lumelääkkeen yhteydessä.

Näiden haittavaikutusten riskitekijöiden tutkimiseksi tehtiin 13 kontrolloituun vaiheen 3 ja vaiheen 4 tutkimukseen osallistuneiden potilaiden laajempi yhdistetty analyysi (N = 12 441), jossa oli mukana kanagliflotsiinin kumpikin annostus. Tässä yhdistetyssä analyysissä potilailla, jotka käyttivät loop-diureetteja, lähtötilanteen eGFR oli $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tai ikä oli ≥ 75 vuotta, oli yleensä suurempi näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus. Loop-diureetteja käyttäneillä potilailla ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 5,0 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 5,7 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden ja verrokkiryhmässä 4,1 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden. Jos potilaan eGFR oli lähtötilanteessa $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 5,2 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 5,4 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden ja verrokkiryhmässä 3,1 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden. Jos potilaan ikä oli ≥ 75 vuotta, ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 5,3 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä 6,1 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden ja verrokkiryhmässä 2,4 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Erityisessä kardiovaskulaaritutkimuksessa ja laajemmassa yhdistetyssä analyysissä sekä erityisessä munuaisiin liittyvien hoitotulosten tutkimuksessa volyyimivajeeseen liittyneiden haittavaikutusten ja siihen liittyneiden vakavien haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden määrä ei ollut kanagliflotsiinihoidon yhteydessä suurempi.

Hypoglykemia lisälääkehoidossa insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävien lääkkeiden kanssa

Hypoglykemian esiintyvyys oli kummassakin hoitoryhmässä, lumelääke mukaan lukien, vähäistä (noin 4 %) käytettäessä kanagliflotsiinia monoterapiana tai lisälääkkeenä metformiinin kanssa. Kun kanagliflotsiini lisättiin insuliinihoitoon, hypoglykemiaa havaittiin 49,3 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, 48,2 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista ja 36,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, ja vaikea-asteista hypoglykemiaa esiintyi 1,8 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, 2,7 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista ja 2,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kun kanagliflotsiini lisättiin sulfonyyliureahoitoon, hypoglykemiaa havaittiin 4,1 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista potilaista, 12,5 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista ja 5,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Sukupuolielinten sieni-infektiot

Ulkosynnyttinten kandidiaasia (vulvovaginiitti ja ulkosynnyttinten sieni-infektio mukaan lukien) raportoitiin 10,4 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista naispotilaista ja 11,4 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista naispotilaista verrattuna 3,2 %:iin lumelääkettä saaneista naispotilaista. Ulkosynnyttinten kandidiaasia raportoitiin useimmiten neljän ensimmäisen kanagliflotsiinihoitokuukauden aikana. 2,3 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista naispotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Kaikkiaan 0,7 % naispotilaista keskeytti kanagliflotsiinihoidon ulkosynnyttinten kandidiaasin vuoksi (ks. kohta 4.4). CANVAS-ohjelmassa infektion keston mediaani oli kanagliflotsiiniryhmässä pidempi kuin lumehoitoryhmässä.

Candida-peräisen balaniitin tai balanopostiitin esiintyvyys kanagliflotsiinia saaneilla miespotilailla oli 2,98 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden ja lumelääkettä saaneilla miespotilailla 0,79 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden. 2,4 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista miespotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Miespotilailla oli kanagliflotsiinihoidon lopettamista koskevia tapahtumia *Candida*-peräisen balaniitin tai balanopostiitin vuoksi 0,37 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden. Fimoosia raportoitiin kanagliflotsiinihoidon yhteydessä 0,39 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden ja lumehoidon yhteydessä 0,07 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden. Ympärileikkauksia oli kanagliflotsiinihoidon yhteydessä 0,31 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden ja lumehoidon yhteydessä 0,09 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden (ks. kohta 4.4).

Virtsatieinfektiot

Kliinisissä tutkimuksissa virtsatieinfektioita raportoitiin yleisemmin 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä (5,9 % vs. 4,3 %) verrattuna 4,0 %:iin lumelääkkeen yhteydessä. Infektiot olivat useimmiten lieviä tai keskivaikeita eikä vakavien haittavaikutusten esiintyvyys suurentunut. Näissä tutkimuksissa tavanomainen hoito tehoi tutkittavan jatkaessa kanagliflotsiinihoitoa.

Markkinoille tulon jälkeisistä komplisoituneiden virtsatieinfektioiden, myös pyelonefriitin ja urosepsiksen, tapauksista on kuitenkin ilmoitettu kanagliflotsiinihoitoa saavilla potilailla, ja ne ovat usein johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

Luunmurtumat

Kardiovaskulaaritutkimuksessa (CANVAS) 4 327 hoitoa saaneella tutkittavalla, joilla oli todettu kardiovaskulaaritauti tai vähintään kaksi sen riskitekijää, kaikkien arvioitujen luunmurtumien ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,6 seurantajakson 100 potilasvuoden aikana, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,8 seurantajakson 100 potilasvuoden aikana ja lumehoitoa saaneilla 1,1 seurantajakson 100 potilasvuoden aikana. Epäsuhta murtumissa todettiin hoidon alussa ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana.

Kahdessa muussa pitkäkestoisessa tutkimuksessa ja tutkimuksissa, jotka tehtiin yleisessä diabetespotilasjoukossa, murtumariskissä ei havaittu eroa kanagliflotsiinin ja verrokkien välillä. Toisessa kardiovaskulaaritutkimuksessa (CANVAS-R) 5 807 hoitoa saaneella tutkittavalla, joilla oli todettu kardiovaskulaaritauti tai vähintään kaksi sen riskitekijää, kaikkien arvioitujen luunmurtumien ilmaantuvuus oli kanagliflotsiinia saaneilla 1,1 seurantajakson 100 potilasvuoden aikana ja lumehoitoa saaneilla 1,3 seurantajakson 100 potilasvuoden aikana.

Pitkäkestoisessa munuaisiin liittyvien hoitotulosten tutkimuksessa, jossa oli mukana 4 397 hoitoa saanutta tyyppin 2 diabetesta ja diabeteksen munuaistautia sairastavaa potilasta, kaikkien arvioitujen luunmurtumien ilmaantuvuus oli sekä 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla että lumehoitoa saaneilla 1,2 tapahtumaa seurantajakson 100 potilasvuoden aikana. Muissa kanagliflotsiinilla tehdyissä tyyppin 2 diabetesta koskevissa tutkimuksissa, joissa oli mukana 7 729 potilaan yleinen diabetespotilasjoukko ja joissa arvioitiin luunmurtumia, kaikkien arvioitujen luunmurtumien ilmaantuvuus oli kanagliflotsiinia saaneilla 1,2 seurantajakson 100 potilasvuoden aikana ja

vertailuryhmässä 1,1 seurantajakson 100 potilasvuoden aikana. Kanagliflotsiini ei vaikuttanut 104 viikon hoidon jälkeen haitallisesti luuntiheyteen.

Erityispotilasryhmät

Läkkäät potilaat

Läkkäiden potilaiden kanagliflotsiinia koskeva turvallisuusprofiili oli 13 lumekontrolloidun ja aktiivisella aineella kontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä yleensä yhdenmukainen nuorempien potilaiden turvallisuusprofiilin kanssa. Volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (kuten asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) ilmaantuvuus oli ≥ 75 -vuotiailla suurempi, kun ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneilla 5,3 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneilla 6,1 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden ja vertailuryhmässä 2,4 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden. 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla raportoitiin eGFR-arvon pienenemistä ($-3,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ja $-4,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) verrattuna vertailuryhmään ($-4,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Lähtötilanteen eGFR-arvon keskiarvo oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla $62,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla $64,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ja vertailuryhmässä $63,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan lähtötilanteen eGFR oli $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) ilmaantuvuus oli suurempi, sillä ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 5,3 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 5,1 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden ja lumeryhmässä 3,1 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oli suurempi suurentuneiden seerumin kaliumpitoisuuksien kokonaisilmaantuvuus, kun ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 4,9 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa ryhmässä 6,1 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden ja lumeryhmässä 5,4 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden. Pitoisuuksien suureneminen oli yleensä ohimenevää eikä vaatinut erityistä hoitoa.

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista $9,2 \text{ mikromol/l}$ ja veren ureatypipitoisuuden suurenemista noin $1,0 \text{ mmol/l}$ havaittiin kummassakin kanagliflotsiiniannosryhmässä.

Milloin tahansa hoidon aikana huomattavammin ($> 30 \%$) pienentyneiden eGFR-arvojen ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla potilailla 7,3 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 8,1 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden ja lumelääkettä saaneilla potilailla 6,5 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden. Tällaisen pitoisuuden pienenemisen ilmaantuvuus viimeisen lähtötilanteen jälkeisen arvon yhteydessä oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa hoitoryhmässä 3,3 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneessa hoitoryhmässä 2,7 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden ja lumelääkeryhmässä 3,7 tapahtumaa 100 potilasvuoden altistusta kohden (ks. kohta 4.4).

Kanagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla keskimääräinen eGFR-arvo pieneni alkuvaiheessa lähtötilanteen eGFR-arvosta riippumatta. Tämän jälkeen eGFR-arvo pysyi muuttumattomana tai suureni asteittain hoitoa jatkettaessa. Keskimääräinen eGFR-arvo palautui lähtötilanteeseen hoidon lopettamisen jälkeen, mikä viittaa siihen, että hemodynaamiset muutokset voivat olla osallisina tällaisiin munuaisten toiminnan muutoksiin.

Metformiini

Taulukossa 4 esitetään elinjärjestelmittäin ja esiintymisluokittain sellaiset haittavaikutukset metformiinia monoterapiana saaneilla potilailla, joita ei havaittu kanagliflotsiinia saaneilla potilailla. Esiintymisluokat perustuvat metformiinin valmisteyhteenvedossa esitettyihin tietoihin.

Taulukko 4: Metformiinin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset

<i>Elinjärjestelmä</i> Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleinen	B ₁₂ -vitamiinin pienentynyt pitoisuus / puutos ^a
hyvin harvinainen	Maitohappoasidoosi
<i>Hermosto</i>	
yleinen	Makuaistin häiriöt
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
hyvin yleinen	Ruoansulatuskanavan oireet ^b
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
hyvin harvinainen	Punoitus, kutina, nokkosihottuma
<i>Maksa ja sappi</i>	
hyvin harvinainen	Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, hepatiitti

^a Metformiini voi yleisesti pienentää B₁₂-vitamiinin pitoisuuksia, mikä saattaa johtaa huomattavaan B₁₂-vitamiinin puutokseen (esim. megaloblastinen anemia). Pienen B₁₂-vitamiinipitoisuuden riski suurenee metformiiniannoksen suurenemisen ja hoidon keston myötä ja/tai potilailla, joilla on tunnetusti B₁₂-vitamiinin puutosta aiheuttavia riskitekijöitä. B₁₂-vitamiinin pitoisuuksien säännöllistä seurantaa suositellaan näillä potilailla.

^b Ruoansulatuskanavan oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia, vatsakipua ja ruokahaluttomuutta, esiintyy yleisimmin hoidon alussa ja ne häviävät useimmissa itsestään.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kanagliflotsiini

Terveille tutkittaville annetut enimmillään 1 600 mg:n kanagliflotsiinikerta-annokset ja tyyppin 2 diabetesta sairastaville potilaille 12 viikon ajan annetut 300 mg:n kanagliflotsiiniannokset kaksi kertaa vuorokaudessa siedettiin yleensä hyvin.

Metformiini

Hypoglykemiaa ei ole todettu enimmillään 85 g:n metformiinihydrokloridiannosten yhteydessä, mutta tällöin on esiintynyt maitohappoasidoosia. Suuri metformiiniyliannos tai samanaikaiset riskit saattavat johtaa maitohappoasidoosin kehittymiseen. Maitohappoasidoosi on kiireellistä lääkärihoitoa vaativa tila, joka on hoidettava sairaalassa. Tehokkain hoitomenetelmä on poistaa laktaatti ja metformiini elimistöstä hemodialyysin avulla.

Hoito

Vokanamet-yliaannoksen yhteydessä kannattaa ryhtyä tavanomaisiin elintoimintoja tukeviin toimenpiteisiin eli poistaa imeytymätön lääkeaine maha-suolikanavasta, seurata potilasta kliinisesti ja aloittaa tarvittaessa potilaan kliinisen tilan edellyttämät kliiniset hoitotoimenpiteet. Tehokkain

hoitomenetelmä on poistaa laktaatti ja metformiini elimistöstä hemodialyysin avulla. Kanagliflotsiini poistui elimistöstä 4 tunnin kestoisessa hemodialyysihoidossa vain hyvin vähäisessä määrin. Kanagliflotsiini ei oletettavasti ole dialysoitavissa peritoneaalidialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD16.

Vaikutusmekanismi

Vokanamet sisältää yhdistelmänä kahta suun kautta otettavaa veren glukoosipitoisuutta pienentävää lääkevalmistetta, joiden tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden veren glukoositasapainoa parantavat vaikutusmekanismit ovat erilaiset ja täydentävät toisiaan: kanagliflotsiini on SGLT2-kuljettajaproteiinin estäjä, ja metformiinihydrokloridi kuuluu biguanidien lääkeryhmään.

Kanagliflotsiini

Proksimaalisissa munuaistubuluksissa ilmentyvä SGLT2-kuljettajaproteiini vastaa pääasiallisesti suodattuneen glukoosin takaisinimeytymisestä tubulusontelosta. Glukoosin takaisinimeytymisen munuaisissa on osoitettu olevan lisääntynyt diabetespotilailla, mikä saattaa edistää pitkäkestoisesti kohonneiden veren glukoosipitoisuuksien esiintymistä. Kanagliflotsiini on suun kautta otettuna aktiivinen SGLT2:n estäjä. Kanagliflotsiini vähentää SGLT2:ta estämällä suodattuneen glukoosin imeytymistä takaisin ja alentaa munuaisen kynnyksarvoa glukoosille (RT_G) ja lisää siten glukoosin erittymistä virtsaan, mikä pienentää tämän insuliinista riippuvaisen mekanismin avulla tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden suurentunutta glukoosipitoisuutta plasmassa. SGLT2:n estymisen seurauksena lisääntynyt glukoosin erittyminen virtsaan johtaa osmoottiseen diureesiin, jolloin diureettinen vaikutus johtaa systolisen verenpaineen alenemiseen. Glukoosin lisääntynyt erittyminen virtsaan johtaa kalorien kulutukseen ja siten painon laskuun, mikä on osoitettu tutkimuksissa tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Kanagliflotsiinin glukoosin erittymistä virtsaan lisäävä ja siten plasman glukoosipitoisuutta suoraan pienentävä vaikutus on riippumaton insuliinista. Kanagliflotsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin homeostaasimallilla toteutetussa arvioissa beetasolujen toiminnan (HOMA-beetasolujen) parantuneen ja insuliinin erityksen beetasoluista lisääntyneen vasteena ateriarasitukseen.

Vaiheen 3 tutkimuksissa 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksen antaminen kerran vuorokaudessa ennen ateriaa pienensi aterianjälkeistä glukoosipitoisuutta enemmän kuin 100 mg:n annosta kerran vuorokaudessa käytettäessä. Tämä vaikutus 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä saattaa johtua osittain SGLT1:n (tärkeä glukoosin kuljettaja suolistossa) paikallisesta estymisestä suolistossa, mikä liittyy tilapäisiin suuriin kanagliflotsiinipitoisuuksiin suolen lumenissa ennen lääkevalmisteen imeytymistä (kanagliflotsiini on SGLT1-kuljettajaproteiinin heikko estäjä). Tutkimuksissa ei ole osoitettu, että kanagliflotsiinin liittyisi glukoosin imeytymishäiriötä.

Metformiini

Metformiini on biguanidien lääkeryhmään kuuluva aine, jolla on veren glukoosipitoisuutta pienentävä vaikutus. Se pienentää glukoosipitoisuutta sekä perustilassa että ruokailun jälkeen. Se ei stimuloi insuliinin eritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella tavalla

- vähentämällä maksan glukoosituotantoa glukoneogeneesia ja glykogenolyysiä estämällä
- lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa, parantamalla glukoosin soluunottoa ja käyttöä
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini stimuloi solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin. Metformiini lisää glukoosia solukalvojen läpi kuljettavien proteiinien GLUT-1 ja GLUT-4 kapasiteettia.

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan sen glykemiavaikutuksesta riippumattomasti. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä tai pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini vähentää kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia ja triglyseridien määrää seerumissa.

Kanagliflotsiinin farmakodynaamiset vaikutukset

Kerta-annoksina ja toistuvina annoksina tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille suun kautta annetun kanagliflotsiinin jälkeen havaittiin annosriippuvainen RT_G :n aleneminen ja lisääntynyt glukoosin erittyminen virtsaan. Kun lähtötilanteen RT_G -arvo vaiheen 1 tutkimuksissa tyypin 2 diabetespotilailla oli noin 13 mmol/l, 24 tunnin aikana mitattu keskimääräinen RT_G -arvo pieneni 300 mg:n vuorokausiannosten yhteydessä enimmillään noin pitoisuuteen 4 mmol/l – 5 mmol/l, mikä viittaa siihen, että hoidosta aiheutuvan hypoglykemian riski on pieni. RT_G -arvon pieneneminen johti lisääntyneeseen glukoosin erittymiseen virtsaan, kun tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat saivat joko 100 mg tai 300 mg kanagliflotsiinia kerran vuorokaudessa siten, että annos oli vaiheen 1 tutkimuksissa 77 g/vrk – 119 g/vrk. Havaittu glukoosin erittyminen virtsaan vastasi kalorikulutusta 308 kcal/vrk – 476 kcal/vrk. RT_G -arvon pieneneminen ja lisääntynyt glukoosin erittyminen virtsaan säilyvät tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden 26 viikkoa kestäneen hoitojakson ajan. Virtsan vuorokausitilavuuden havaittiin suurentuneen (yleensä < 400 ml – 500 ml) kohtalaisesti, mikä väheni muutamien seuraavien hoitopäivien aikana. Kanagliflotsiini lisäsi virtsahapon erittymistä virtsaan ohimenevästi (lisäys 19 % päivänä 1 verrattuna lähtötilanteeseen, mikä väheni 6 %:iin päivänä 2 ja 1 %:iin päivänä 13). Tähän liittyi pitkäkestoinen seerumin virtsahappopitoisuuden pieneneminen (noin 20 %).

Tyypin 2 diabetespotilailla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa 300 mg:n annos ennen ateriarasitusta hidasti glukoosin imeytymistä suolistossa ja pienensi aterianjälkeistä glukoosipitoisuutta sekä munuaisiin liittyvän että niihin liittymättömän mekanismin kautta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tyypin 2 diabeteksen hoidossa olennaista ovat sekä glukoositasapainon paraneminen että kardiovaskulaaritauteihin sairastuvuuden ja niistä aiheutuvan kuolleisuuden väheneminen.

Kanagliflotsiinin ja metformiinin samanaikaista käyttöä on tutkittu tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joiden sairaus ei ollut riittävästi hallinnassa pelkällä metformiinihoidolla tai yhdistettynä muihin veren glukoosipitoisuutta pienentäviin lääkevalmisteisiin.

Vokanamet-valmisteella ei ole tehty kliinistä tehoa selvittäviä tutkimuksia, mutta Vokanametin ja erillisinä tabletteina käytetyn kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmän bioekvivalenssi on osoitettu terveillä tutkittavilla.

Kanagliflotsiini

Glykeeminen teho ja turvallisuus

Yhteensä 10 501:llä tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, jotka osallistuivat kymmeneen kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun valmisteiden tehoa ja turvallisuutta selvittäneeseen kliiniseen tutkimukseen, tutkittiin kanagliflotsiinin vaikutusta veren glukoositasapainoon. Tässä potilasjoukossa on mukana 5 151 kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saanutta potilasta. Kanagliflotsiinia saaneiden potilaiden rotujakauma oli 72 % valkoihoisia, 16 % aasialaisia, 5 % mustaihoisia ja 8 % muita ryhmiä. 17 % potilaista oli hispaanoja. 58 % potilaista oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 59,5 vuotta (vaihteluväli 21 vuotta – 96 vuotta), ja 3 135 potilasta oli iältään ≥ 65 vuotta ja 513 oli iältään ≥ 75 vuotta. Painoindeksi (BMI) oli 58 %:lla potilaista ≥ 30 kg/m². Valmisteen kliinisen

kehitysohjelman aikana tutkittiin 1 085 potilasta, joiden eGFR oli lähtötilanteessa 30 ml/min/1,73 m² – < 60 ml/min/1,73 m².

Lumelääkekontrolloidut tutkimukset

Kanagliflotsiinia tutkittiin monoterapiana, kahdesta lääkkeestä koostuvana hoitona metformiinin kanssa, kahdesta lääkkeestä koostuvana hoitona sulfonyyliurean kanssa, kolmesta lääkkeestä koostuvana hoitona metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa, kolmesta lääkkeestä koostuvana hoitona metformiinin ja pioglitatsonin kanssa sekä lisälääkkeenä insuliinin kanssa (taulukko 5). Kanagliflotsiini tuotti yleensä kliinisesti ja tilastollisesti merkittävän ($p < 0,001$) hoitotuloksen veren glukoositasapainon suhteen lumelääkkeeseen verrattuna, mukaan lukien glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA_{1c}) pitoisuus, HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus, plasman glukoosipitoisuuden paastoarvon muutos lähtötilanteesta sekä glukoosipitoisuus 2 tuntia aterian jälkeen. Painon ja systolisen verenpaineen havaittiin lisäksi alentuneen lumelääkkeeseen verrattuna.

Kanagliflotsiinia tutkittiin lisäksi kolmesta lääkkeestä koostuvana hoitona metformiinin ja sitagliptiinin kanssa. Annostus titrattiin siten, että aloitusannos 100 mg titrattiin 300 mg:aan jo viikolla 6, jos potilaan glukoosipitoisuus piti saada parempaan tasapainoon, jos potilaan eGFR oli sopivalla tasolla ja potilas sietä 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksen (taulukko 5). Kanagliflotsiinihoito, jonka annos titrattiin, tuotti glukoositasapainon suhteen kliinisesti ja tilastollisesti merkittävän ($p < 0,001$) hoitotuloksen lumelääkkeeseen verrattuna, mukaan lukien HbA_{1c}-pitoisuus ja plasman glukoosipitoisuuden paastoarvon muutos lähtötilanteesta, sekä tilastollisesti merkitsevän ($p < 0,01$) paranemisen HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuudessa. Painon ja systolisen verenpaineen havaittiin lisäksi alentuneen lumelääkkeeseen verrattuna.

Taulukko 5: Lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten tehon tulokset^a

Kahdesta lääkkeestä koostuva hoito metformiinin kanssa (26 viikkoa)			
	Kanagliflotsiini + metformiini		Lumelääke + metformiini (N = 183)
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	
HbA_{1c} (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,94	7,95	7,96
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,79	-0,94	-0,17
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%)	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Paino			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	88,7	85,4	86,7
Muutos (%) lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-3,7	-4,2	-1,2
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Kolmesta lääkkeestä koostuva hoito metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (26 viikkoa)			
	Kanagliflotsiini + metformiini ja sulfonyyliurea		Lumelääke + metformiini ja sulfonyyliurea (N = 156)
	100 mg (N = 157)	300 mg (N = 156)	
HbA_{1c} (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,13	8,13	8,12
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,85	-1,06	-0,13
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,71 ^b (-0,90;-0,52)	-0,92 ^b (-1,11;-0,73)	N/A ^c

HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%)	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Paino			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	93,5	93,5	90,8
Muutos (%) lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-2,1	-2,6	-0,7
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-1,4 ^b (-2,1;-0,7)	-2,0 ^b (-2,7;-1,3)	N/A ^c
Lisälääkkeenä insuliinin kanssa^d (18 viikkoa)			
	Kanagliflotsiini + insuliini		Lumelääke + insuliini (N = 565)
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	
HbA_{1c} (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,33	8,27	8,20
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,63	-0,72	0,01
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%)	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Paino			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	96,9	96,7	97,7
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-1,8	-2,3	0,1
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (97,5 % CI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c
Kolmesta lääkkeestä koostuva hoito metformiinin ja sitagliptiinin kanssa^e (26 viikkoa)			
	Kanagliflotsiini + metformiini ja sitagliptiini^g (N = 107)	Lumelääke + metformiini ja sitagliptiini (N = 106)	
HbA_{1c} (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,53	8,38	
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,91	-0,01	
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,89 ^b (-1,19; -0,59)		
HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%)	32 ^f	12	
Glukoosipitoisuuden paastoarvo (mg/dl)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	186	180	
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-30	-3	
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-27 ^b (-40; -14)		
Paino			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	93,8	89,9	
Prosenttimuutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-3,4	-1,6	
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-1,8 ^b (-2,7; -0,9)		

- ^a Intent-to-treat-potilasjoukko tutkimuksessa tehdyn viimeisimmän havainnon mukaan ennen glykeemistä varalääkitystä.
- ^b $p < 0,001$ verrattuna lumelääkkeeseen.
- ^c Ei sovellu.
- ^d Kanagliflotsiini lisälääkkeenä insuliinin kanssa (muiden veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden kanssa tai ilman niitä).
- ^e Kanagliflotsiiniannos 100 mg titrattu ylöspäin 300 mg:aan
- ^f $p < 0,01$ lumelääkkeeseen verrattuna
- ^g Annos titrattiin 300 mg:aan 90,7 %:lla kanagliflotsiiniyryhmän tutkittavista

Glykeemistä tehoa seurattiin edellä esitettyjen tutkimusten lisäksi 18 viikkoa kestäneessä osatutkimuksessa kahdesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa sulfonyyliurean kanssa sekä 26 viikkoa kestäneessä hoitotutkimuksessa kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin ja pioglitazonin kanssa, ja tulokset olivat yleensä verrannollisia muista tutkimuksista saatujen tulosten kanssa.

Tutkimuksessa osoitettiin, että kaksi kertaa vuorokaudessa otetun 50 mg:n ja 150 mg:n kanagliflotsiiniannoksen samanaikainen käyttö kahdesta lääkkeestä koostuvana hoitona metformiinin kanssa johti lumelääkkeeseen verrattuna taulukossa 6 esitettyyn kliinisesti ja tilastollisesti merkittävään hoitotulokseen veren glukoositasapainon suhteen, samoin kuin HbA_{1c}-arvon, HbA_{1c}-arvon $< 7\%$ saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuuden, plasman glukoosipitoisuuden paastoarvon muutoksen lähtötilanteesta sekä laihtumisen suhteen.

Taulukko 6: Lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten tehon tulokset otettaessa kanagliflotsiiniannos kaksi kertaa vuorokaudessa^a

	Kanagliflotsiini		Lumelääke (N = 93)
	50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N = 93)	150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N = 93)	
HbA_{1c} (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,63	7,53	7,66
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,45	-0,61	-0,01
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%)	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
Paino			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	90,59	90,44	90,37
Muutos (%) lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-2,8	-3,2	-0,6
Ero lumelääkkeeseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a Intent-to-treat-potilasjoukko tutkimuksessa tehdyn viimeisimmän havainnon mukaan.

^b $p < 0,001$ verrattuna lumelääkkeeseen.

^c Ei sovellu.

^d $p = 0,013$ verrattuna lumelääkkeeseen.

Aktiivisella aineella kontrolloidut tutkimukset

Kanagliflotsiinia verrattiin glimepiridiin kahdesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin kanssa sekä sitagliptiiniin kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (taulukko 7). 100 mg:n kanagliflotsiiniannos kerran vuorokaudessa alensi kahdesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin kanssa HbA_{1c}-arvoa lähtötilanteesta vastaavasti ja 300 mg:n annoksia käytettäessä enemmän ($p < 0,05$) verrattuna glimepiridiin, mikä osoittaa hoitojen vertailukelpoisuuden (non-inferiority). 52 viikkoa kestäneen hoidon aikana pienemmällä osalla

100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa (5,6 %) ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa (4,9 %) saaneista potilaista esiintyi vähintään yksi hypoglykemiaepisodi/-tapahtuma verrattuna glimepiridihoitoa saaneeseen ryhmään (34,2 %). Tutkimuksessa, jossa 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa verrattiin 100 mg:n sitagliptiiniannoksiin kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa, kanagliflotsiinihoidon osoitettiin alentaneen HbA_{1c}-arvoa vertailukelpoisesti (non-inferior) ($p < 0,05$) ja paremmin ($p < 0,05$) verrattuna sitagliptiiniin. Hypoglykemiaepisodien/-tapahtumien ilmaantuvuus oli 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneilla 40,7 % ja 100 mg:n sitagliptiinihoitoa saaneilla 43,2 %. Myös huomattavaa tilan kohenemistä painon ja systolisen verenpaineen alenemisen suhteen havaittiin sekä glimepiridiin että sitagliptiiniin verrattuna.

Taulukko 7: Aktiivisella aineella kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tehon tulokset^a verrattuna glimepiridiin kahdesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin kanssa (52 viikkoa)

	Kanagliflotsiini + metformiini		Glimepiridi (titrattu) + metformiini (N = 482)
	100 mg (N = 483)	300 mg (N = 485)	
HbA_{1c} (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,78	7,79	7,83
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-0,82	-0,93	-0,81
Ero glimepiridiin (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%)	53,6	60,1	55,8
Paino			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	86,8	86,6	86,6
Muutos (%) lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-4,2	-4,7	1,0
Ero glimepiridiin (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
verrattuna sitagliptiiniin kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (52 viikkoa)			
	Kanagliflotsiini 300 mg + metformiini ja sulfonyyliurea (N = 377)		Sitagliptiini 100 mg + metformiini ja sulfonyyliurea (N = 378)
HbA_{1c} (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,12		8,13
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-1,03		-0,66
Ero sitagliptiiniin (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%)	47,6		35,3
Paino			
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	87,6		89,6
Muutos (%) lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-2,5		0,3
Ero sitagliptiiniin (korjattu keskiarvo) (95 % CI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

- ^a Intent-to-treat-potilasjoukko tutkimuksessa tehdyn viimeisimmän havainnon mukaan ennen glykeemistä varalääkitystä.
- ^b $p < 0,05$.
- ^c Ei sovellu.
- ^d $p < 0,001$.

Kanagliflotsiini alkuvaiheen yhdistelmähoitona metformiinin kanssa

Kanagliflotsiinia tutkittiin yhdistelmänä metformiinin kanssa tyypin 2 diabetespotilaiden alkuvaiheen yhdistelmähoitona, kun ruokavaliosta ja liikunnasta ei ollut apua. Yhdistelmähoito 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla ja metformiinia säädellysti vapauttavalla lääkevalmisteella tuotti HbA_{1c}-arvon tilastollisesti merkitsevästi suuremman paranemisen verrattuna vastaavien kanagliflotsiiniannosten (100 mg ja 300 mg) tai metformiinia säädellysti vapauttavan lääkevalmisteen käyttöön yksinään (taulukko 8).

Taulukko 8. Aktiivisella aineella kontrolloitujen 26 viikkoa kestäneiden kliinisten tutkimusten tehoa koskevat tulokset, kun kanagliflotsiinia annettiin alkuvaiheessa yhdistelmänä metformiinin kanssa*

Tehon parametri	Metformiinia säädellysti vapauttava lääkevalmiste (N = 237)	Kanagliflotsiini 100 mg (N = 237)	Kanagliflotsiini 300 mg (N = 238)	Kanagliflotsiini 100 mg + metformiinia säädellysti vapauttava lääkevalmiste (N = 237)	Kanagliflotsiini 300 mg + metformiinia säädellysti vapauttava lääkevalmiste (N = 237)
HbA_{1c} (%)					
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Ero 100 mg:n kanagliflotsiiniannokseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI) [†]				-0,40 [‡] (-0,59; -0,21)	
Ero 300 mg:n kanagliflotsiiniannokseen (korjattu keskiarvo) (95 % CI) [†]					-0,36 [‡] (-0,56; -0,17)
Ero metformiinia säädellysti vapauttavaan lääkevalmisteeseen (korjattu keskiarvo) (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)

HbA_{1c}-arvon < 7 % saavut- taneet potilaat (%)	43	39	43	50 ^{§§}	57 ^{§§}
Paino					
Lähtötilanne (keskiarvo), kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
Prosentti- muutos lähtö- tilanteesta (korjattu keskiarvo)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Ero metfor- miinia säädellysti vapauttavaan lääke- valmisteeseen (korjattu keskiarvo) (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)

* Intent-to-treat-potilasjoukko

[†] Kovariaattien suhteen korjatut pienimpien neliöiden keskiarvot, mukaan lukien lähtötilanteen arvo ja ositustekijä

[‡] Korjattu p = 0,001

[§] Korjattu p < 0,01

^{§§} Korjattu p < 0,05

Erityispotilasryhmät

Kolmessa erityispotilasryhmillä tehdyssä tutkimuksessa (iäkkäät potilaat, potilaan eGFR 30 ml/min/1,73 m² – < 50 ml/min/1,73 m² ja potilaat, joilla on kardiovaskulaaritauti tai suuri kardiovaskulaaritaudin riski) kanagliflotsiini lisättiin potilaan diabeteksen kyseisenä ajankohtana hallinnassa pitäneeseen hoitoon (ruokavalio, monoterapia tai yhdistelmähoito).

Iäkkäät

Kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun 26 viikkoa kestäneeseen tutkimukseen osallistui yhteensä 714 potilasta, joiden ikä oli ≥ 55 vuotta – ≤ 80 vuotta (227 potilaan ikä oli 65 vuotta - < 75 vuotta ja 46 potilaan ikä oli 75 vuotta – ≤ 80 vuotta), joiden veren glukoosipitoisuus ei ollut riittävissä hoitotasapainossa senhetkiselä diabeteshoidolla (veren glukoosipitoisuutta pienentävillä lääkevalmisteilla ja/tai ruokavaliolla ja liikunnalla). HbA_{1c}-arvossa havaittiin tilastollisesti merkitsevä (p < 0,001) muutos lähtötilanteesta lumelääkkeeseen verrattuna, ja se oli 100 mg:n annosten kerran vuorokaudessa yhteydessä -0,57 % ja 300 mg:n annosten kerran vuorokaudessa yhteydessä -0,70 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Potilaat, joiden eGFR on 45 ml/min/1,73 m² – < 60 ml/min/1,73 m²

Yhdistetyssä analyysissä potilaista (N = 721), joiden eGFR oli lähtötilanteessa 45 ml/min/1,73 m² – < 60 ml/min/1,73 m², kanagliflotsiini pienensi HbA_{1c}-arvoa kliinisesti merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna. Pieneneminen oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä -0,47 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten yhteydessä -0,52 %. Jos potilaan eGFR oli lähtötilanteessa 45 ml/min/1,73 m² – < 60 ml/min/1,73 m², 100 mg:n kanagliflotsiinihoito paransi potilaan painon prosentuaalista muutosta lumelääkkeeseen verrattuna -1,8 % ja 300 mg:n kanagliflotsiinihoito paransi sitä -2,0 %.

Valtaosa potilaista, joiden eGFR oli lähtötilanteessa 45 ml/min/1,73 m² – < 60 ml/min/1,73 m², saivat insuliinihoitoa ja/tai käyttivät jotakin sulfonyyliurealääkettä (85 % [614/721]). Kun kanagliflotsiini lisätään insuliini- ja/tai sulfonyyliurea hoitoon, hypoglykemiaepisodien/-tapahtumien havaittiin

lisääntyvän vastaavasti kuin niiden oletetaan lisääntyvän silloin, kun insuliini- ja/tai sulfonyyliureahoitoon lisätään lääkevalmiste, jonka käyttöön ei liity hypoglykemiaa (ks. kohta 4.8).

Plasman glukoosipitoisuus paastotilassa

Neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa kanagliflotsiinihoito monoterapiana tai lisälääkkeenä yhden tai kahden suun kautta otettavan veren glukoosipitoisuutta pienentävän lääkkeen kanssa johti plasman glukoosipitoisuuden paastoarvon muutokseen lähtötilanteeseen verrattuna keskimäärin -1,2 mmol/l – -1,9 mmol/l kanagliflotsiinin 100 mg:n annosten kerran vuorokaudessa yhteydessä ja -1,9 mmol/l – -2,4 mmol/l kanagliflotsiinin 300 mg:n annosten kerran vuorokaudessa yhteydessä. Tämä pitoisuusmuutos säilyi koko hoitojakson ajan ja oli lähes suurimmillaan ensimmäisen hoitopäivän jälkeen.

Aterianjälkeinen glukoosipitoisuus

Kanagliflotsiini monoterapiana tai lisälääkkeenä yhden tai kahden suun kautta otettavan veren glukoosipitoisuutta pienentävän lääkkeen kanssa pienensi ateriarasituksessa aterianjälkeistä glukoosipitoisuutta lähtötilanteesta 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä -1,5 mmol/l – -2,7 mmol/l ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä -2,1 mmol/l – -3,5 mmol/l lumelääkkeeseen verrattuna, koska ennen ateriaa todetut glukoosipitoisuudet pienenevät ja aterianjälkeiset glukoosipitoisuuden muutokset vähenivät.

Paino

Kanagliflotsiini 100 mg ja 300 mg kerran vuorokaudessa lisälääkkeenä metformiinin kanssa kahdesta tai kolmesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa käytettynä alensi 26 viikon hoidon jälkeen painoa prosenttimääräisesti tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna. Kahdessa 52 viikkoa kestäneessä aktiivisella vertailuaineella kontrolloidussa tutkimuksessa, joissa kanagliflotsiinia verrattiin glimepiridiiniin ja sitagliptiiniin, kanagliflotsiini alensi keskimääräistä painoa pitkäkestoisesti prosenttimääräisesti tilastollisesti merkitsevästi, kun sitä käytettiin lisälääkkeenä metformiinin kanssa, jolloin paino aleni -4,2 % kanagliflotsiinin 100 mg:n annosten kerran vuorokaudessa yhteydessä ja -4,7 % kanagliflotsiinin 300 mg:n annosten kerran vuorokaudessa yhteydessä verrattuna glimepiridin ja metformiinin yhdistelmään (1,0 %) sekä -2,5 % käytettäessä 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa yhdistelmänä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa verrattuna sitagliptiiniin yhdistelmänä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (0,3 %).

Aktiivisella aineella kontrolloituun kahdesta lääkkeestä yhdistelmänä metformiinin kanssa koostuvan hoidon tutkimukseen osallistuneessa potilaiden osajoukossa (N = 208) todettiin, kun potilaille tehtiin kaksienenergiainen röntgenabsorptiometria (DXA) ja vatsan tietokonetomografia (TT-kuvaus) kehon koostumuksen selvittämiseksi, että kanagliflotsiinihoidon yhteydessä tapahtuneesta painon alenemisesta kaksi kolmannesta johtui rasvamassan vähenemisestä, jolloin viskeraalista ja vatsan ihonalaista rasvaa oli vähentynyt yhtä paljon. Iäkkäillä potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 211 potilasta osallistui kehon koostumusta selvittävään osatutkimukseen, jossa kehon koostumus analysoitiin DXA:lla. Tässä osoitettiin, että noin kaksi kolmasosaa kanagliflotsiiniin liittyvästä painon laskusta johtui rasvamassan vähenemisestä lumelääkkeeseen verrattuna. Trabekkelin- ja kortikaalialueilla ei todettu merkityksellistä luuntiheyden muutosta.

Verenpaine

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannokset alensivat systolista verenpainetta keskimäärin -3,9 mmHg (100 mg) ja -5,3 mmHg (300 mg) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,1 mmHg), mutta vaikutus diastoliseen verenpaineeseen oli heikompi, jolloin keskimuutos oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla -2,1 mmHg ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla -2,5 mmHg verrattuna lumelääkkeeseen (-0,3 mmHg). Sydämen syketaajuudessa ei esiintynyt mainittavia muutoksia.

Potilaat, joiden lähtötilanteen HbA_{1c} oli > 10 % – ≤ 12 %

Potilaiden osajoukossa, joiden lähtötilanteen HbA_{1c} oli > 10 % – ≤ 12 %, kanagliflotsiini pienensi monoterapiana (ei lumekorjattua) HbA_{1c}-arvoa lähtötilanteesta -2,13 % kanagliflotsiinin 100 mg:n annoksia käytettäessä ja -2,56 % kanagliflotsiinin 300 mg:n annoksia käytettäessä.

Kardiovaskulaariset hoitotulokset CANVAS-ohjelmassa

CANVAS-ohjelmassa (CANVAS- ja CANVAS-R-tutkimusten integroitu analyysi) selvitettiin kanagliflotsiinin vaikutusta kardiovaskulaaritapahtumiin aikuisilla tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla oli todettu kardiovaskulaaritauti tai joilla oli kardiovaskulaaritaudin riski (kaksi tai useampia kardiovaskulaaritaudin riskitekijöitä). Tutkimukset olivat monikansallisia, satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, rinnakkaisryhmillä tehtyjä monikeskustutkimuksia, joissa sisäänotto- ja poissulkukriteerit sekä potilasjoukot olivat samankaltaiset. CANVAS-ohjelmassa vakavan kardiovaskulaarisen haittatapahtuman riskiä verrattiin kanagliflotsiinin ja lumelääkkeen välillä, kun taustalla käytettiin diabeteksen ja ateroskleroottisen kardiovaskulaaritaudin tavanomaisia hoitoja. Vakavaksi kardiovaskulaariseksi haittavaikutukseksi määriteltiin kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja kuolemaan johtamaton aivohalvaus.

CANVAS-tutkimuksessa tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 100 mg kanagliflotsiinia, 300 mg kanagliflotsiinia tai kaltaistettua lumelääkettä. CANVAS-R-tutkimuksessa tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan 100 mg kanagliflotsiinia tai kaltaistettua lumelääkettä. Viikon 13 jälkeen annoksen titraaminen 300 mg:aan oli sallittua (siedettävyyden ja glykeemisen tarpeen perusteella). Samanaikaisesti käytettyjä diabetes- ja ateroskleroosilääkkeitä oli sallittua muuttaa näiden sairauksien tavanomaisten hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Hoitoa sai yhteensä 10 134 potilasta (CANVAS-tutkimuksessa 4 327 potilasta ja CANVAS-R-tutkimuksessa 5 807 potilasta; lumehoitoon satunnaistettiin yhteensä 4 344 potilasta ja kanagliflotsiinihoitoon yhteensä 5 790 potilasta), ja altistuksen kesto oli keskimäärin 149 viikkoa (CANVAS-tutkimuksessa 223 viikkoa ja CANVAS-R-tutkimuksessa 94 viikkoa). Vitaalistatus oli tiedossa 99,6 %:sta tutkimusten tutkittavista. Keskimääräinen ikä oli 63 vuotta, ja 64 % oli miehiä. Kuudellakymmenelläkuudella prosentilla tutkittavista oli aiemmin ollut varmistettu kardiovaskulaaritauti, ja 56 %:lla oli aiemmin ollut sepelvaltimotauti, 19 %:lla aivoverisuonitauti ja 21 %:lla ääreisverisuonitauti; 14 %:lla potilaista oli aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa.

Keskimääräinen lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo oli 8,2 %, ja diabeteksen keskimääräinen kestoaika oli 13,5 vuotta.

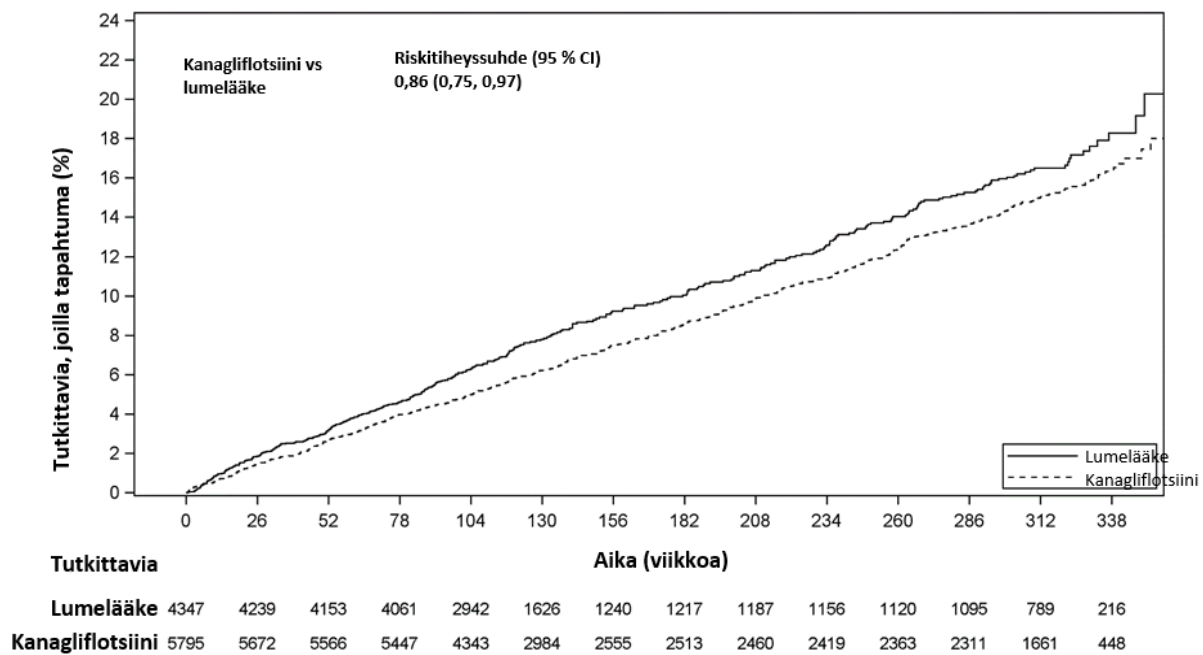
Munuaisten toiminta oli lähtötilanteessa normaali tai lievästi heikentynyt 80 %:lla potilaista ja keskivaikeasti heikentynyt 20 %:lla potilaista (keskimääräinen eGFR 77 ml/min/1,73 m²). Potilaat käyttivät lähtötilanteessa yhtä tai useaa diabeteslääkevalmistetta, mukaan lukien metformiinia (77 %), insuliinia (50 %) ja sulfonyyliureaa (43 %).

CANVAS-ohjelman ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäisen vakavan kardiovaskulaarisen haittatapahtuman ilmenemiseen. Toissijaisia päätetapahtumia ehdollisessa hypoteesin testausarjassa olivat mistä tahansa syystä aiheutunut kuolleisuus ja kardiovaskulaarikuolleisuus.

Vakavien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien esiintyvyys oli yhdistettyjen kanagliflotsiiniryhmien potilailla (yhdistetty analyysi 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksista, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksista ja 100 mg:sta 300 mg:aan titratuista kanagliflotsiiniannoksista) pienempi lumehoitoon verrattuna: 2,69 vs 3,15 potilasta 100 potilasvuotta kohden (yhdistetyn analyysin riskiheyssuhde: 0,86; 95 % CI [0,75; 0,97]).

Vakavien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien ensimmäistä ilmenemistä kuvaavan Kaplan–Meierin kuvaajan perusteella (jäljempänä) vakavien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien havaittiin vähentyneen kanagliflotsiiniryhmässä jo viikolla 26, ja vähenemä säilyi tutkimuksen loppuajan (ks. kuva 1).

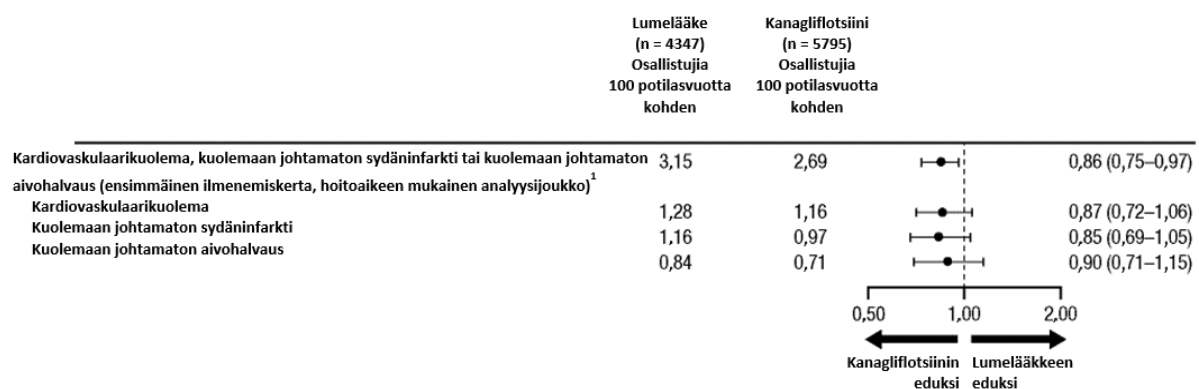
Kuva 1. Aika vakavien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien ensimmäiseen ilmenemiseen



2 011 potilaan eGFR oli 30 – < 60 ml/min/1,73 m². Vakavia kardiovaskulaarisia haittatapahtumia koskevat löydökset olivat potilaiden tässä osajoukossa yhdenmukaiset kokonaislöydösten kanssa.

Vakavien kardiovaskulaaristen haittatapahtumien jokainen osa-alue vaikutti osaltaan positiivisesti kokonaistulokseen, kuten kuvassa 2 esitetään. 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia koskevat tulokset olivat yhdenmukaiset yhdistettyjen annosryhmien tulosten kanssa.

Kuva 2. Hoidon teho ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman ja sen osa-alueiden osalta



¹ paremmuutta osoittava p-arvo (kaksitahoinen) = 0,0158.

Mistä tahansa syystä aiheutunut kuolleisuus

Mistä tahansa syystä aiheutuneen kuolleisuuden riskitiheysuhde yhdistetyssä kanagliflotsiiniryhmässä lumehoitoon verrattuna oli 0,87; 95% CI (0,74; 1,01).

Sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta

Kanagliflotsiini vähensi sairaalahoitoa vaativan sydämen vajaatoiminnan riskiä lumelääkkeeseen verrattuna (riskitiheysuhde: 0,67; 95 % CI (0,52; 0,87)).

Munuaisia koskevat päätetapahtumat

CANVAS-ohjelmassa aikaa ensimmäiseen merkittävään nefropatiatapahtumaan (seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistuminen, munuaiskorvaushoidon tarve ja munuaisperäinen kuolema) koskeva riskitehys suhde oli 0,53 (95 % CI: 0,33; 0,84) vertailtaessa kanagliflotsiinia (0,15 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) lumehoittoon (0,28 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden). Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa normo- tai mikroalbuminuria, kanagliflotsiini vähensi lisäksi albuminurian etenemistä 25,8 % verrattuna lumehoidon 29,2 %:iin (riskitehys suhde: 0,73; 95 % CI: 0,67; 0,79).

100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia on tutkittu myös tyypin 2 diabetesta ja diabeteksen munuaistautilia sairastavilla aikuisilla, joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) oli 30 – < 90 ml/min/1,73 m² ja joilla oli albuminuria (kreatiniini > 33,9–565,6 mg/mmol). Tietoja kanagliflotsiinin/metformiinin kiinteästä yhdistelmäannoksesta ei ole saatavilla tällä potilasjoukolla.

Metformiini

Prospektiivinen satunnaistettu tutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn intensiivisessä verensokerin säätelyssä aikuistyyppin diabeteksessa. Metformiinilla hoidetuista ylipainoisista potilaista, joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut, saatujen tulosten tulosten analyysi osoitti

- kaikkien diabetekseen liittyvien absoluuttisten riskien merkittävää vähenemistä metformiiniiryhmässä (29,8 tapausta/1 000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1000 potilasvuotta), $p = 0,0023$ sekä sulfonyyliureaa ja insuliinia monoterapiana käyttäneisiin ryhmiin yhdessä verrattuna (40,1 tapausta/1000 potilasvuotta), $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiini ryhmä 7,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta, $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiini ryhmä 13,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 20,6 tapausta/1 000 potilasvuotta, ($p = 0,011$), sekä sulfonyyliureaa ja insuliinia monoterapiana käyttäneisiin ryhmiin yhdessä verrattuna 18,9 tapausta/1000 potilasvuotta ($p = 0,021$)
- sydäninfarktitapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiini 11 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 18 tapausta/1 000 potilasvuotta ($p = 0,01$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Vokanamet-valmisteen käytöstä tyypin 2 diabeteksen hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Vokanamet

Terveillä tutkittavilla tehty bioekvivalenssitutkimukset osoittivat, että Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg, 150 mg/850 mg ja 150 mg/1 000 mg yhdistelmätabletit ovat bioekvivalentteja erillisinä tabletteina kanagliflotsiinia ja metformiinia vastaavina annoksina sisältävän yhdistelmähoidon kanssa.

Vokanamet 150 mg/1 000 mg -tablettien ottaminen ruokailun yhteydessä ei muuttanut kokonaisaltistusta kanagliflotsiinille. Metformiinin AUC ei muuttunut, mutta metformiinin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa pieneni 16 %, kun valmiste otettiin ruokailun yhteydessä. Ruokailun jälkeen kummankin aineosan huippupitoisuuden plasmassa todettiin viivästyneen (kanagliflotsiinin 2 tuntia ja metformiinin 1 tunti). Nämä muutokset eivät todennäköisesti ole

kliinisesti merkityksellisiä. Koska metformiini suositellaan ottamaan ruokailun yhteydessä maha-suolikanavaan kohdistuvien haittavaikutusten ilmaantuvuuden vähentämiseksi, Vokanamet suositellaan ottamaan ruokailun yhteydessä, jotta metformiiniin liittyvät maha-suolikanavan haitat ovat lievempiä.

Kanagliflotsiini

Kanagliflotsiinin farmakokinetiikka on olennaisesti samankaltainen terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Kun terveille tutkittaville annettiin 100 mg:n tai 300 mg:n kerta-annos kanagliflotsiinia suun kautta, kanagliflotsiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa (T_{max} -arvon mediaani) saavutettiin 1–2 tuntia annoksen jälkeen. Kanagliflotsiinin C_{max} ja AUC plasmassa suurenvat suhteessa annokseen annoksilla 50 mg – 300 mg. Näennäinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) (esitystapana keskiarvo $\pm$ keskipoikkeama) oli $10,6 \pm 2,13$ tuntia 100 mg:n annoksen yhteydessä ja $13,1 \pm 3,28$ tuntia 300 mg:n annoksen yhteydessä. Vakaa tila saavutettiin 4–5 vuorokaudessa kanagliflotsiinikerta-annoksen 100 mg – 300 mg vuorokaudessa antamisen jälkeen. Kanagliflotsiinin farmakokinetiikka ei ole aikariippuvainen, ja siitä kumuloitui plasmaan toistettujen 100 mg:n ja 300 mg:n annosten jälkeen enimmillään 36 %.

Imeytyminen

Kanagliflotsiinin keskimääräinen absoluuttinen oraalin hyötyosuus on noin 65 %. Samanaikainen runsasrasvainen ateria kanagliflotsiinin kanssa ei vaikuttanut kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaan, joten kanagliflotsiini voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Kanagliflotsiinin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus (V_d) terveille tutkittaville laskimoon annettun kertainfuusion jälkeen oli 83,5 litraa, mikä viittaa laajaan jakautumiseen kudoksiin. Kanagliflotsiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (99 %), pääasiassa albumiiniin. Sitoutuminen proteiineihin ei ole riippuvainen kanagliflotsiinipitoisuudesta plasmassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole merkityksellisesti erilaista, jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.

Biotransformaatio

Kanagliflotsiinin pääasiallinen metabolinen eliminaatioreitti on *O*-glukuronidaatio, sillä kanagliflotsiini glukuronoituu pääasiassa UGT1A9:n ja UGT2B4:n välityksellä kahdeksi inaktiiviseksi *O*-glukuronidimetaboliitiksi. Kanagliflotsiinin CYP3A4-välitteinen (oksidatiivinen) metabolia on ihmisellä vähäistä (noin 7 %).

Kanagliflotsiini ei *in vitro* -tutkimuksissa terapeuttisia pitoisuuksia suuremmilla pitoisuuksilla estänyt sytokromi P450 -entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 eikä CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eikä indusoinut entsyymejä CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. Kliinisesti oleellisia vaikutuksia CYP3A4-entsyymiin ei havaittu *in vivo* (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Kun terveille tutkittaville annettiin suun kautta kerta-annos [^{14}C]kanagliflotsiinia, annetusta radioaktiivisesta annoksesta 41,5 % havaittiin ulosteessa kanagliflotsiinina, 7,0 % hydroksyloituneena metaboliittina ja 3,2 % eräänä *O*-glukuronidimetaboliittina. Kanagliflotsiinin enterohepaattinen kierto on hyvin vähäistä.

Noin 33 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi virtsaan, pääasiassa *O*-glukuronidimetaboliitteina (30,5 %). Alle 1 % annoksesta erittyi muuttumattomana kanagliflotsiinina virtsaan. Kanagliflotsiiniannosten 100 mg ja 300 mg munuaispuhdistuma oli 1,30 ml/min – 1,55 ml/min.

Kanagliflotsiinin puhdistuma on vähäistä, sillä keskimääräinen systeeminen puhdistuma on terveille tutkittaville laskimoon tapahtuneen annon jälkeen noin 192 ml/min.

Erityispopulasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Avoimessa kerta-annostutkimuksessa selvitettiin 200 mg:n kanagliflotsiiniannosten farmakokinetiikkaa tutkittavilla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (luokiteltu Cockcroft–Gaultin kaavaan perustuvan CrCl:n perusteella) verrattuna terveisiin tutkittaviin. Tutkimuksessa oli mukana 8 tutkittavaa, joiden munuaisten toiminta oli normaali ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$), 8 tutkittavaa, joilla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa ($\text{CrCl} 50 \text{ ml/min} - < 80 \text{ ml/min}$), 8 tutkittavaa, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{CrCl} 30 \text{ ml/min} - < 50 \text{ ml/min}$), ja 8 tutkittavaa, joilla oli vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), sekä 8 tutkittavaa, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat hemodialyysihoitoa.

Kanagliflotsiinin C_{max} oli hieman suurentunut lievää (13 %), keskivaikeaa (29 %) ja vaikea-asteista (29 %) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, mutta ei hemodialyysihoitoa saavilla tutkittavilla. Kanagliflotsiinin AUC plasmassa oli terveisiin tutkittaviin verrattuna suurentunut 17 % lievää, 63 % keskivaikeaa ja 50 % vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, mutta oli samankaltainen loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla ja terveillä tutkittavilla.

Kanagliflotsiini poistuu elimistöstä hemodialyysissä vain hyvin vähäisessä määrin.

Maksan vajaatoiminta

Kanagliflotsiinin C_{max} - ja AUC_{∞} -arvojen suhteen geometrinen keskiarvo oli Child–Pugh-luokan A (lievä maksan vajaatoiminta) potilailla 107 % (C_{max}) ja 110 % (AUC_{∞}) ja Child–Pugh-luokan B (keskivaikea maksan vajaatoiminta) potilailla 96 % (C_{max}) ja 111 % (AUC_{∞}) verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali, kun heille annettiin 300 mg:n kerta-annos kanagliflotsiinia.

Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä.

Iäkkäät potilaat

Iällä ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2, 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla tehdyssä vaiheen 1 tutkimuksessa selvitettiin kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa $\geq 10 - < 18$ -vuotiailla tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Havaitut farmakokineettiset ja farmakodynaamiset vasteet olivat yhdenmukaiset aikuisilla tutkittavilla todettujen vastaavien vasteiden kanssa.

Muut erityispopulasryhmät

Farmakogenetiikka

Sekä UGT1A9:ssä että UGT2B4:ssä esiintyy geneettistä polymorfismia. Kliinisten tietojen yhdistetyssä analyysissä kanagliflotsiinin AUC-arvon todettiin suurentuneen 26 %, jos potilas oli UGT1A9*1/*3-kantaja, ja 18 %, jos potilas oli UGT2B4*2/*2-kantaja. Kanagliflotsiinialtistuksen tällainen suureneminen ei oletettavasti ole kliinisesti oleellista. Homotsygoottisuuden vaikutus (UGT1A9*3/*3, esiintyvyys $< 0,1 \%$) on todennäköisesti suurempi, mutta sitä ei ole tutkittu.

Sukupuoli, rotu/etninen tausta tai painoindeksi eivät populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella vaikuttaneet kliinisesti merkityksellisesti kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

Metformiini

Imeytyminen

$C_{\max}$ saavutetaan noin 2,5 tunnissa ($T_{\max}$) sen jälkeen, kun metformiiniannos otetaan suun kautta. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg:n tai 850 mg:n metformiinihydrokloriditabletista on terveillä tutkittavilla noin 50–60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen ulosteissa havaittu imeytymätön osuus oli noin 20–30 %.

Suun kautta otetun metformiinin imeytyminen on saturoituvaa ja epätäydellistä. Metformiinin imeytymisen arvellaan olevan epälineaarista.

Suosittelulla metformiiniannoksilla ja antoajoilla vakaa tila plasmassa saavutetaan 24–48 tunnissa, ja pitoisuus on tavallisesti alle 1 µg/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin $C_{\max}$ ei suurimmillakaan annoksilla ylittänyt pitoisuutta 5 µg/ml.

Ruoka vähentää ja hidastaa metformiinin imeytymistä. 850 mg:n tabletin nielemisen jälkeen huippupitoisuus plasmassa oli 40 % pienempi, AUC oli 25 % pienempi ja aika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa oli 35 minuuttia pitempi. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Jakautuminen

Sitoutuminen plasman proteiineihin on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu veren punasoluihin. Huippupitoisuus veressä on pienempi kuin huippupitoisuus plasmassa ja saavutetaan jokseenkin samaan aikaan. Veren punasolut edustavat todennäköisimmin jakautumista toissijaiseen tilaan. Keskimääräinen V_d on 63–276 litraa.

Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana aineena virtsaan. Ihmisellä ei ole tunnistettu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiinihydrokloridi eliminoituu glomerulussuodatuksen ja tubulaarisen erityksen kautta. Annoksen nielemisen jälkeinen terminaalisen eliminaation näennäinen puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia.

Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, munuaispuhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan, jolloin eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa suurentuneisiin metformiinipitoisuuksiin plasmassa.

Pediatriset potilaat

Kerta-annostutkimus: pediatrien potilaiden farmakokineettisen profiilin on osoitettu olevan 500 mg:n metformiinihydrokloridikerta-annoksen jälkeen samankaltainen kuin terveillä aikuisilla on havaittu.

Moniannostutkimus: Tiedot rajoittuvat yhteen tutkimukseen. Pediatrialle potilaille 7 vuorokauden ajan toistuvasti annettujen annosten 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa jälkeen $C_{\max}$ pieneni noin 33 % ja AUC_{0-t} pieneni noin 40 % verrattuna aikuisiin diabetespotilaisiin, jotka saivat toistuvasti annoksia 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan. Koska annos titrattiin yksilöllisesti glykeemisen kontrollin perusteella, tällä on vähän kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kanagliflotsiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kanagliflotsiinilla ei todettu vaikutuksia rotan hedelmällisyyteen eikä alkion varhaiskehitykseen, kun altistus oli enimmillään 19-kertainen ihmiselle suurimmasta suositellusta annoksesta (maximum recommended human dose, MRHD) aiheutuvaan altistukseen nähden.

Systeemisillä altistuksilla, jotka olivat 73 kertaa ja 19 kertaa suurempia kuin kliininen altistus 100 mg:n ja 300 mg:n annoksilla, havaittiin rotilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystä koskevassa tutkimuksessa metatarsaaliluiden luutumisen hidastumista. Ei tiedetä, voiko luutumisen hidastuminen liittyä aikuisilla rotilla havaittuihin kanagliflotsiinin vaikutuksiin kalsiumhomeostaasiin.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa naarasrotille gestaatiopäivästä 6 laktatiopäivään 20 saakka annettu kanagliflotsiini alensi uros- ja naarasjälkeläisten painoa emolle toksisilla annoksilla > 30 mg/kg/vrk (altistukset $\geq$ 5,9-kertaiset ihmiselle suurimmasta suositellusta annoksesta aiheutuvaan kanagliflotsiinaltistukseen nähden). Emoon kohdistunut toksisuus rajoittui painokehityksen heikentymiseen.

Kanagliflotsiinia syntymän jälkeen päivästä 21 päivään 90 saakka saaneilla nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu lisääntyneitä herkkyitä verrattuna aikuisilla rotilla havaittuihin vaikutuksiin. Munuaisaltaan laajenemista havaittiin kuitenkin tämän suhteen vaikutuksettomilla annoksilla (No Observed Effect Level, NOEL), kun kliiniset altistukset olivat 2,4 kertaa suurempia kuin kliininen altistus 100 mg:n annoksista ja 0,5 kertaa suurempia kuin kliininen altistus 300 mg:n annoksista, eikä se korjautunut täysin noin 1 kuukauden palautumisjakson aikana. Nuorilla rotilla todetut pitkittyneet munuaislöydökset liittyivät todennäköisimmin kehittyvän rotan munuaisten heikompaan kykyyn käsitellä kanagliflotsiinin lisäämiä virtsatilavuuksia, koska rotan munuaisten toiminnallinen kypsyminen jatkuu 6 viikon ikään saakka.

Kanagliflotsiini ei lisännyt kasvainten ilmaantuvuutta uros- ja naarashiirille 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa annoksilla 10, 30 ja 100 mg/kg. Suurimmasta annoksesta 100 mg/kg aiheutui AUC-altistuksen perusteella enimmillään 14-kertainen altistus verrattuna kliiniseen 300 mg:n annokseen. Kanagliflotsiini lisäsi urosrotilla kivesten Leydigin solukasvainten ilmaantuvuutta kaikilla tutkituilla annoksilla (10, 30 ja 100 mg/kg). Pienin annos 10 mg/kg on AUC-altistuksen perusteella noin 1,5-kertainen verrattuna kliiniseen 300 mg:n annokseen. Suuremmat uros- ja naarasrotille annetut kanagliflotsiiniannokset (100 mg/kg) suurensivat feokromosytoomien ja munuaisten tubuluskasvainten ilmaantuvuutta. Feokromosytoomien ja munuaisten tubuluskasvainten suhteen vaikutuseton annos (NOEL) 30 mg/kg/vrk on AUC-altistuksen perusteella noin 4,5-kertainen verrattuna altistukseen kliinisellä vuorokausiannoksella 300 mg. Leydigin solukasvainten, munuaisten tubuluskasvainten ja feokromosytoomien katsotaan prekliinisten ja kliinisten mekanististen tutkimusten perusteella olevan rotalle tyypillisiä. Kanagliflotsiinista rotalle aiheutuvat munuaisten tubuluskasvaimet ja feokromosytoomat vaikuttavat johtuvan hiilihydraattien imeytymishäiriöstä rotan suolistossa kanagliflotsiinin aiheuttaman suoliston SGLT1:tä estävän vaikutuksen seurauksena. Ihmisellä ei ole mekanistisissa kliinisissä tutkimuksissa todettu hiilihydraattien imeytymishäiriötä, kun kanagliflotsiinia on annettu enimmillään kaksinkertaisesti suurin kliinisesti suositeltu annos. Leydigin solukasvaimet liittyvät luteinisoivan hormonin (LH) lisääntymiseen, mikä on Leydigin solukasvaimien kehittymistä rotalla tunnetusti lisäävä tekijä. 12 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa stimuloimattoman LH:n pitoisuus ei suurentunut kanagliflotsiinihoitoa saaneilla miespotilailla.

Metformiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä hedelmällisyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi: Vokanamet-valmisteen vaikuttavina aineina sisältämien kanagliflotsiinin tai metformiinin kliinisestä käytöstä ei oletettavasti aiheudu klinisiä vaikutuksia.

Kanagliflotsiini/metformiini

Rotan alkio- ja sikiökehitystä koskevassa tutkimuksessa metformiini yksinään (300 mg/kg/vrk) käytettynä aiheutti luutumattomuutta/epätäydellistä luutumista, kun taas kanagliflotsiinilla yksinään (60 mg/kg/vrk) käytettynä ei ollut vaikutuksia. Kun kanagliflotsiinia/metformiinia annettiin annoksina 60/300 mg/kg/vrk (altistus 11-kertainen kanagliflotsiinialtistukseen ja 13-kertainen metformiinialtistukseen verrattuna käytettäessä annoksia 300/2 000 mg), vaikutukset olivat voimakkaampia verrattuna metformiinin käyttöön yksinään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Makrogoli (3350)
Poly(vinyylialkoholi)
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Musta rautaoksidi (E 172)

Vokanamet 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Makrogoli (3350)
Poly(vinyylialkoholi)
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Makrogoli (3350)
Poly(vinyylialkoholi)
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Vokanamet 150 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Makrogoli (3350)
Poly(vinyylialkoholi)

Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-purkki, jossa turvasuljin, alumiinifoliosta/polyetyleenistä tehty sisäsinetti ja kuivausaine.
Purkissa on 20 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot:

1 x 20 kalvopäällysteistä tablettia.

1 x 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Kerrannaispakkaus, joka sisältää 180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/14/918/001 (20 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/002 (60 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/003 (180 kalvopäällysteistä tablettia)

Vokanamet 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/14/918/004 (20 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/005 (60 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/006 (180 kalvopäällysteistä tablettia)

Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/14/918/007 (20 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/008 (60 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/009 (180 kalvopäällysteistä tablettia)

Vokanamet 150 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/14/918/010 (20 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/011 (60 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/012 (180 kalvopäällysteistä tablettia)

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. joulukuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
kanagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
20 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1 000 mg - 20 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1 000 mg - 60 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1 000 mg - 20 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1 000 mg - 60 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1 000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1 000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
kanagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
20 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1 000 mg - 20 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1 000 mg - 60 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1 000 mg - 20 kalvopäällysteistä tablettia)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1 000 mg - 60 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

3 PAKKAUKSESTA KOOSTUVAN KERRANNAISPAKKAUKSEN ETIKETTI (SISÄLTÄÄ BLUE BOX –TEKSTIT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
kanagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
Kerrannaispakkaus: 180 kalvopäällysteistä tablettia (3 pakkausta, joissa kussakin 60 tablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN 1 KOMPONENTIN ULKOKOTELO (EI BLUE BOX – TEKSTEJÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
kanagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
60 kalvopäällysteistä tablettia. Osa 3 purkin kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN KOMPONENTIN PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
kanagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti
60 kalvopäällysteistä tablettia
3 purkin kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1 000 mg - 180 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 kalvopäällysteistä tablettia)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1 000 mg - 180 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

kanagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Vokanamet on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vokanamet-valmistetta
3. Miten Vokanamet-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vokanamet-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vokanamet on ja mihin sitä käytetään

Vokanamet sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, kanagliflotsiinia ja metformiinia. Nämä kaksi vaikuttavaa ainetta pienentävät yhdessä eri tavoin tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten veren glukoosipitoisuutta (sokeripitoisuutta) ja voivat osaltaan estää sydäntauteja.

Tätä lääkettä voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa, joita saatat käyttää tyypin 2 diabeteksen hoitoon (tällaisia lääkkeitä ovat insuliini, DPP-4:n estäjät [esim. sitagliptiini, saksagliptiini tai linagliptiini], sulfonyyliureat [esim. glimepiridi tai glipitsidi] tai pioglitatsoni), jotka pienentävät veren sokeripitoisuutta. Saatat käyttää jo ennestään yhtä tai useampaa näistä tyypin 2 diabeteksen hoitoon käytettävistä lääkkeistä. Vokanamet-valmistetta käytetään silloin, kun metformiini yksinään tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa ei riitä veren sokeripitoisuuden hallintaan. Jos käytät jo ennestään kanagliflotsiinia ja metformiinia erillisinä tabletteina, Vokanamet voi korvata niiden käytön.

On tärkeää edelleen noudattaa lääkärin tai sairaanhoitajan antamia ohjeita ruokavaliosta ja liikunnasta.

Mikä tyypin 2 diabetes on?

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia tai elimistön tuottama insuliini ei toimi asianmukaisella tavalla. Elimistössä voi myös muodostua liikaa sokeria. Jos näin tapahtuu, sokeri (glukoosi) kertyy vereen. Tämä voi johtaa vakaviin sairauksiin, kuten sydäntautiin, munuaistautiin, sokeuteen ja amputaatioihin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vokanamet-valmistetta

Älä ota Vokanamet-valmistetta

- jos olet allerginen kanagliflotsiinille, metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja esimerkiksi vaikeaa hyperglykemiaa (korkeita verensokeriarvoja), pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista, maitohappoasidoosi (ks. ”Maitohappoasidoosin riski” jäljempänä) tai ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju.
- jos sinulla on vaikea-asteinen infektio
- jos olet menettänyt elimistöstäsi runsaasti vettä (elimistön kuivumistila), esim. pitkään kestäneen tai vaikea-asteisen ripulin seurauksena tai jos olet oksentanut useasti peräkkäin
- jos sinulla on diabeettisen kooman esivaihe
- jos sinulla on äskettäin ollut sydänkohtaus tai vaikea-asteisia verenkiertohäiriöitä, kuten sokki tai hengitysvaikeuksia
- jos käytät runsaasti alkoholia (joko päivittäin tai ajoittain)
- jos sinulla on tai on äskettäin ollut sydämen vajaatoimintaa.

Varoitukset ja varotoimet

Maitohappoasidoosin riski

Vokanamet voi aiheuttaa hyvin harvinaisena, mutta hyvin vakavana haittavaikutuksena maitohappoasidoosia etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla. Maitohappoasidoosin riskiä suurentavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholin käyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Vokanamet-valmisteen käyttö on tauotettava, jos sinulla on jokin tila, johon voi liittyä nestehukkaa (merkittävää nesteiden menetystä). Tällaisia ovat esimerkiksi vaikea oksentelu, ripuli tai kuume, kuumuudelle altistuminen tai normaalia vähäisempi juominen. Pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Lopeta Vokanamet-valmisteen käyttö ja käänny heti lääkärin puoleen tai mene lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskrampit
- yleinen sairaudentunne ja vaikea väsymys
- hengitysvaikeudet
- ruumiinlämmön lasku ja sykkeen hidastuminen.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Vokanamet-valmistetta ja hoidon aikana

- miten voit ehkäistä elimistön kuivumistilan (ks. kuivumistilan oireet kohdasta 4)
- jos sinulla on tyypin 1 diabetes, sillä Vokanamet-valmistetta ei saa käyttää tämän sairauden hoitoon.
- jos painosi laskee nopeasti tai sinulla on pahoinvointia, oksentelua, mahakipua, voimakasta janoa, hengityksesi on nopeaa ja syvää, sekavuutta, epätavallista uneliaisuutta tai väsymystä, hengityksesi haisee makealle tai suussasi on makea tai metallin maku tai virtsasi tai hikiäsi haju muuttuu, käänny heti lääkärin puoleen tai mene lähimpään sairaalaan. Nämä saattavat olla diabeettisen ketoasidoosin oireita. Diabeettinen ketoasidoosi on harvinainen, mutta vakava, toisinaan hengenvaarallinen tila, jota voi esiintyä diabeteksen yhteydessä, koska virtsan tai veren ketoainepitoisuus suurenee. Tämä voidaan todeta veri- ja virtsakokeen avulla. Diabeettisen ketoasidoosin kehittymisen riski saattaa olla suurempi pitkäkestoisen

paastoamisen, liiallisen alkoholinkulutuksen, elimistön nestevajauksen, insuliiniannoksen äkillisen pienentämisen tai suuren leikkauksen tai vakavan sairauden takia suurentuneen insuliinintarpeen vuoksi.

- jos sinulle suunnitellaan suurta leikkausta tai toimenpidettä, joka edellyttää pitkäaikaista paastoa, kysy lääkäriltä, tarvitseeko sinun lopettaa Vokanamet-valmisteen ottaminen ja milloin voit aloittaa sen uudelleen
- jos sinulla on joskus ollut vakava sydäntauti tai aivohalvaus
- jos käytät verenpainetta alentavia lääkkeitä (verenpainelääkkeitä) tai sinulla on joskus ollut matala verenpaine (hypotensio). Ks. lisätietoja jäljempänä kohdasta ”Muut lääkevalmisteet ja Vokanamet”.
- jos sinulle on tehty alaraaja-amputaatio
- on tärkeää tarkistaa jalkaterät säännöllisesti sekä noudattaa terveydenhuollon ammattilaisen ohjeita jalkojen hoidosta ja riittävästä nesteytyksestä. Ilmoita heti lääkärille, jos havaitset haavoja tai värimuutoksia tai jos jalkaterissäsi on arkuutta tai kipua. Jotkut tutkimukset osoittavat, että kanagliflotsiinin käyttö on saattanut lisätä alaraaja-amputaatioiden (pääasiassa varpaan tai jalkaterän keskiosan amputaatioiden) riskiä.
- kerro lääkärille heti, jos sinulla on kipua, aristusta, punoitusta tai turvotusta sukuelimissä tai sukuelinten ja peräaukon välisellä alueella ja tähän liittyy kuumetta tai yleistä huonovointisuutta. Nämä oireet voivat olla merkki harvinaisesta, mutta vakavasta tai jopa hengenvaarallisesta infektiosta, jota kutsutaan nimellä välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier’n gangreeni. Se tuhoaa kudosta ihon alla. Fournier’n gangreeni on hoidettava heti.
- jos sinulla on sukupuolielinten hiivasieni-infektion oireita, kuten ärsytystä, kutinaa, epätavallista eritevuotoa tai hajua.
- jos sinulla on vakava munuais- tai virtsatieinfektio ja kuumetta. Lääkäri saattaa pyytää sinua lopettamaan Vokanamet-valmisteen käytön siihen asti, kunnes olet parantunut.

Munuaisten toiminta

Munuaisten toiminta tarkistetaan verikokeella ennen Vokanamet-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana. Vokanamet-hoidon aikana lääkäri seuraa munuaistoimintaasi vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs ja/tai jos munuaistoimintasi huonontuu.

Leikkaushoito

Jos olet menossa suureen leikkaukseen, Vokanamet-valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Vokanamet-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Lääkäri päättää, tarvitsetko muuta hoitoa verensokeripitoisuuden pitämiseksi hallinnassa sinä aikana, kun et ota Vokanamet-valmistetta. On tärkeää, että noudatat tarkoin lääkärin antamia ohjeita.

Virtsan glukoosipitoisuus

Virtsan sokerikoe (glukoosi) on positiivinen tämän kanagliflotsiinin käytön aikana sen vaikutustavan vuoksi.

Lapset ja nuoret

Vokanamet-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä tästä potilasryhmästä ei ole tietoja saatavilla.

Muut lääkevalmisteet ja Vokanamet

Jos sinulle annetaan jodia sisältävä varjoainepistos verisuoneen esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamisen yhteydessä, Vokanamet-valmisteen käyttö on tauotettava ennen varjoainepistosta tai pistoksen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin Vokanamet-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Näin siksi, että tämä lääke voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia. Myös jotkut muut lääkkeet voivat muuttaa tämän lääkkeen vaikutusta. Verensokeria ja munuaistoimintaa on

ehkä seurattava tiheämmin tai lääkärin on ehkä muutettava Vokanamet-lääkkeen annosta. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- insuliinia tai sulfonyyliureaa (esim. glimepiridiä tai glipitsidiä) diabeteksen hoitoon, sillä lääkäri saattaa päättää pienentää annostasi, jotta voidaan välttää veren sokeripitoisuuden liiallinen pieneneminen (hypoglykemia)
- virtsaneritystä lisäävät nesteenoistolääkkeet
- mäkikuismaa (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
- karbamatsepiinia, fenytoiinia tai fenobarbitaalia (kouristuskohtausten hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- litiumia (kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon käytettävä lääke)
- efavirensiä tai ritonaviiria (HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke)
- rifampisiinia (tuberkuloosin hoitoon käytettävä antibiootti)
- kolestyramiinia (veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen käytettävä lääke), ks. kohta 3 ”Tämän lääkkeen ottaminen”
- digoksiinia tai digitoksiinia (tiettyjen sydämen toimintahäiriöiden hoitoon käytettävä lääke). Veren digoksiini- tai digitoksiinipitoisuus saattaa olla tarpeen tarkistaa, jos näitä lääkkeitä käytetään Vokanamet-tablettien kanssa.
- dabigatraania (verenohennuslääke, joka vähentää veritulppien muodostumisen riskiä)
- alkoholia sisältäviä lääkkeitä. Ks. kohta ”Vokanamet alkoholin kanssa”.
- simetidiiniä (mahavaivojen hoitoon käytettävä lääke)
- kortikosteroideja (käytetään erilaisten sairauksien, kuten vaikea-asteisten ihotulehdusten tai astman hoitoon), jotka otetaan suun kautta, pistoksena tai inhalaationa
- beeta-2-salpaajia (esim. salbutamolia tai terbutaliinia) astman hoitoon
- kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)
- tietyt verenpainelääkkeet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat).

Vokanamet alkoholin kanssa

Vältä liiallista alkoholinkäyttöä Vokanamet-hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä tai sen käytön jatkamista.

Vokanametin toista vaikuttavaa ainetta, kanagliflotsiinia, ei saa käyttää raskauden aikana. Kysy lääkäriltä mahdollisimman pian raskauden varmistuttua, mikä on paras tapa pitää verensokeripitoisuus hallinnassa raskauden aikana ilman Vokanamet-valmistetta.

Jos imetät, et saa käyttää tätä lääkettä. Keskustele lääkärin kanssa, pitääkö sinun lopettaa tämän lääkkeen käyttö vai lopettaa imetys.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vokanamet ei vaikuta tai vaikuttaa hyvin vähän auton tai polkupyörän ajokykyyn ja työkalujen tai koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja outoa, epätodellista oloa on kuitenkin raportoitu, ja nämä saattavat vaikuttaa auton ja polkupyörän ajokykyyn sekä työkalujen ja koneiden käyttökykyyn.

Vokanamet-valmisteen ottaminen diabeteksen hoitoon käytettävien sulfonyyliureoiksi kutsuttujen lääkkeiden (esim. glimepiridi tai glipitsidi) tai insuliinin kanssa voi suurentaa matalan veren sokeripitoisuuden (hypoglykemian) riskiä. Sen oireita ovat näön sumeneminen, huulien kihelmöinti, vapina, hikoilu, kalpeus, mielialan muutos tai ahdistuneisuuden tai sekavuuden tunne. Tämä saattaa vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn ajaa polkupyörää sekä käyttää työkaluja tai koneita. Ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu matalan verensokeripitoisuuden oireita.

Vokanamet sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Vokanamet-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka monta tablettia otat

- Vokanamet-annos on yksi tabletti kaksi kertaa päivässä.
- Hoitoosi tarkoitettu Vokanamet-vahvuus riippuu sairaudestasi ja siitä, miten suuren määrän kanagliflotsiinia ja metformiinia tarvitset verensokeripitoisuuden pysymiseen hallinnassa.
- Lääkäri määrää sinulle sopivan tablettivahvuuden.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Niele tabletti kokonaisena veden kanssa.
- Tabletti pitää ottaa ruokailun yhteydessä, jotta mahavaivojen todennäköisyys on pienempi.
- Pyri ottamaan tabletti aina samaan aikaan päivästä, näin sinun on helpompi muistaa sen ottaminen.
- Jos lääkäri on määrännyt tämän lääkkeen käytettäväksi yhdessä veren kolesterolipitoisuutta pienentävän lääkkeen, kuten kolestyramiinin, kanssa, sinun pitää ottaa tämä lääke vähintään 1 tuntia ennen veren kolesterolipitoisuutta pienentävää lääkettä tai 4–6 tuntia sen ottamisen jälkeen.

Lääkäri saattaa määrätä Vokanamet-hoidon yhdistelmänä toisen veren glukoosipitoisuutta pienentävän lääkevalmisteen kanssa. Muista ottaa kaikki lääkkeet lääkärin antaman ohjeen mukaan, jotta saat niistä terveytesi kannalta parhaan tuloksen.

Ruokavalio ja liikunta

Sinun on edelleen noudatettava diabeteksen hoidossa lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan antamia ohjeita ruokavaliosta ja liikunnasta. Jos noudatat diabeetikon painonhallintaohjelmaa, sen jatkaminen tämän lääkkeen käytön aikana on erityisen tärkeää.

Jos otat enemmän Vokanamet-valmistetta kuin sinun pitäisi

Vokanamet sisältää metformiinia, joten jos otat tätä lääkettä enemmän kuin sinun pitäisi, sinulle saattaa kehittyä maitohappoasidoosi. Saatat tällöin tarvita kiireellistä sairaalahoitoa, sillä maitohappoasidoosista voi aiheutua kooma. Maitohappoasidoosin oireita ovat mm. oksentelu, mahakipu, lihaskrampit, yleinen sairautentunne, johon liittyy voimakasta väsymystä, tai hengitysvaikeudet. Muita oireita ovat kehon lämpötilan lasku ja sydämen sykkeen hidastuminen. Lopeta tämän lääkkeen käyttö heti, ja ota viipymättä yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan (ks. kohta 2). Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa Vokanamet-valmistetta

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos ottamatta.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Vokanamet-valmisteen oton

Jos lopetat tämän lääkkeen käytön, veren sokeripitoisuus saattaa suurentua. Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, lopeta Vokanamet-valmisteen ottaminen ja käänny heti lääkärin puoleen tai mene lähimpään sairaalaan:

Vaikea-asteinen allerginen reaktio (harvinainen, saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)

Vaikea-asteisen allergisen reaktion mahdollisia oireita voivat olla:

- kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, josta voi aiheutua hengitys- tai nielemisvaikeuksia.

Maitohappoasidoosi (hyvin harvinainen, saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta)

Vokanamet voi aiheuttaa hyvin harvinaisen, mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen, maitohappoasidoosin (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”). Jos sinulle käy näin, **lopetta Vokanamet-lääkkeen käyttö ja käänny heti lääkärin puoleen tai mene lähimpään sairaalaan**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Diabeettinen ketoasidoosi (harvinainen, saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)

Seuraavat ovat diabeettisen ketoasidoosin oireita (ks. myös kohta 2):

- suurentunut virtsan tai veren ketoainepitoisuus
- nopea painon lasku
- pahoinvointi tai oksentelu
- mahakipu
- voimakas jano
- nopea ja syvä hengitys
- sekavuus
- epätavallinen uneliaisuus tai väsymys
- hengityksen makea haju, makea tai metallinen maku suussa tai virtsan tai hien hajun muuttuminen.

Näitä oireita saattaa esiintyä verensokeripitoisuuksista riippumatta. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Vokanamet-hoidon tilapäisesti tai kokonaan.

Elimistön kuivuminen (melko harvinainen, saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- liiallinen nesteen poistuminen elimistöstä (elimistön kuivuminen). Tällaista esiintyy useammin iäkkäillä potilailla (75-vuotiailla ja vanhemmilla) sekä potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä tai jotka käyttävät nesteenpoistolääkkeitä (diureetteja).

Elimistön kuivumisen mahdollisia oireita ovat:

- pyörrytyksen tai huimauksen tunne
- pyörtymisen tai huimauksen tai heikotuksen tunne, kun nouset seisomaan
- hyvin kuiva tai tahmea suu, voimakas janon tunne
- voimakas heikotuksen tai väsymyksen tunne
- niukka tai loppunut virtsan erityys
- nopea sydämensyke.

Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista, kerro siitä mahdollisimman pian lääkärille:

Hypoglykemia (hyvin yleinen, saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- matala verensokeripitoisuus (hypoglykemia), kun tätä lääkettä käytetään yhdessä insuliinin tai sulfonyyliurean (esim. glimepiridin tai glipitsidin) kanssa.

Matalan verensokeripitoisuuden mahdollisia oireita ovat:

- näön sumeneminen
- huulien kihelmöinti
- vapina, hikoilu, kalpeus
- mielialan muutokset tai ahdistuneisuuden tai sekavuuden tunne.

Lääkäri kertoo, miten matalaa verensokeripitoisuutta hoidetaan ja miten on toimittava, jos sinulla on jokin edellä mainituista oireista.

Virtsatieinfektiot (yleinen, saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- Nämä ovat vaikean virtsatieinfektion merkkejä (esim.):
 - kuume ja/tai vilunväristykset
 - kirvely virtsatessa
 - kipu selässä tai kyljessä.

Verivirtsaisuus on harvinaista, mutta jos havaitset virtsassa verta, kerro heti lääkärillesi.

Muita haittavaikutuksia, joita saattaa esiintyä käytettäessä yksistään kanagliflotsiinia: Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- emättimen hiivainfektio.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- siittimen tai esinahan ihottuma tai punoitus (hiivainfektio)
- muutokset virtsaamisessa (mukaan lukien tihentynyt virtsaamistarve tai suurempi virtsamäärä, voimakas virtsaamistarve, virtsaamistarve öisin)
- ummetus
- janon tunne
- pahoinvointi
- verikokeissa voidaan todeta muutoksia veren rasvapitoisuudessa (kolesterolipitoisuudessa) ja veren punasolumäärän (hematokriitin) lisääntymistä.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- ihottuma tai ihon punoitus, joka voi olla kutisevaa ja siihen voi liittyä näppylöitä, märän erittymistä ja rakkuloita
- nokkosihottuma
- verikokeissa voidaan todeta munuaisten toimintaan (kohonnut kreatiniini tai urea) tai kohonneeseen kaliumpitoisuuteen liittyviä muutoksia
- verikokeissa voidaan todeta suurentunut veren fosfaattipitoisuus
- luunmurtumat
- munuaisten vajaatoiminta (lähinnä seurausta liiallisesta nesteiden poistumisesta elimistöstä)
- alaraaja-amputaatiot (lähinnä varpaan amputaatiot), etenkin jos sinulla on suuri sydäntautiriski
- fimoosi eli vaikeus vetää siittimen pään ympärillä oleva esinahka taaksepäin
- ihoreaktiot auringolle altistumisen jälkeen.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier'n gangreeni, vakava sukuelinten tai sukuelinten ja peräaukon välisen alueen pehmytkudosinfektio.

Haittavaikutuksia, joita esiintyy metformiinia yksistään käytettäessä ja joita ei ole kuvattu kanagliflotsiinin käytön yhteydessä:

- hyvin yleinen: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, mahakipu ja ruokahaluttomuus
- yleinen: metallin maku suussa (makuaistin häiriö), pienentynyt B₁₂-vitamiinin pitoisuus (saattaa aiheuttaa anemiaa eli veren punasolujen vähyyttä)
- hyvin harvainen: maksan toimintahäiriöt, maksatulehdus (maksasairaus) ja kutina.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vokanamet-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja kartonkikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Älä käytä Vokanamet-valmistetta, jos pakkaus on vaurioitunut tai jos siinä on merkkejä, että se on avattu aiemmin.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vokanamet sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat kanagliflotsiini ja metformiinihydrokloridi.
 - Yksi 50 mg/850 mg tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
 - Yksi 50 mg/1 000 mg tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.
 - Yksi 150 mg/850 mg tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 150 mg:aa kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
 - Yksi 150 mg/1 000 mg tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 150 mg:aa kanagliflotsiinia, sekä 1 000 mg metformiinihydrokloridia.
- Muut aineet ovat:
 - tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.
 - kalvopäällyste:
 - 50 mg/850 mg tabletit: makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi), talkki, titaanidioksidi (E 171), punainen rautaoksidi (E 172) ja musta rautaoksidi (E 172)
 - 50 mg/1 000 mg tabletit: makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi), talkki, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172) ja punainen rautaoksidi (E 172)
 - 150 mg/850 mg tabletit: makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi), talkki, titaanidioksidi (E 171) ja keltainen rautaoksidi (E 172)
 - 150 mg/1 000 mg tabletit: makrogoli 3350, poly(vinyylialkoholi), talkki, titaanidioksidi (E 171), punainen rautaoksidi (E 172) ja musta rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, kapselinmuotoisia, pituudeltaan 20 mm, niiden toisella puolella on merkintä ”CM” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”358”.
- Vokanamet 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat beigenvärisiä, kapselinmuotoisia, pituudeltaan 21 mm, niiden toisella puolella on merkintä ”CM” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”551”.
- Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, kapselinmuotoisia, pituudeltaan 21 mm, niiden toisella puolella on merkintä ”CM” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”418”.
- Vokanamet 150 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat purppuranvärisiä, kapselinmuotoisia, pituudeltaan 22 mm, niiden toisella puolella on merkintä ”CM” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”611”.

Vokanamet-valmistetta on saatavana HDPE-purkkeina, joissa on turvasuljin. Kartonkikotelot sisältävät 20 tai 60 tablettia, ja kerrannaispakkauksen kartonkikotelot sisältävät 180 tablettia (kolme 60 tabletin purkkia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.