

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vokanamet on tarkoitettu vähintään 18 vuoden ikäisten aikuisten tyyppin 2 diabeteksen hoitoon ruokavalion ja liikunnan lisänä veren glukoositasapainon parantamiseen

- jos potilaan diabetes ei ole riittävässä hoitotasapainossa hänen suurimmalla sietämällään metformiiniannoksella yksistään käytettynä
- jos potilas käyttää suurinta sietämäänsä metformiiniannosta yhdessä muun veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden, kuten insuliinin, kanssa eikä riittävää veren glukoositasapainoa ole tällä hoidolla saavutettu (ks. kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1 saatavissa olevat tiedot eri lisähoidoista)
- jos potilas käyttää jo ennestään kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää erillisinä tabletteina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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 annostitratusta (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 (≥ 65 -vuotiaat) 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 vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaan arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) on $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tai kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on $60 \text{ ml/min} - < 90 \text{ ml/min}$, annosta ei tarvitse muuttaa.

Vokanamet-hoitoa ei saa valmisteen vaikuttavana aineena sisältämän metformiinin vuoksi antaa potilaille, joilla on keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ tai $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vokanamet-hoitoa ei valmisteen vaikuttavana aineena sisältämän metformiinin vuoksi suositella 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 pian ole jo aika ottaa seuraava annos. Tällöin potilaan pitää jättää unohtunut annos ottamatta ja ottaa lääke seuraavana tavanomaisena ottamisajankohtana.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Diabeettinen ketoasidoosi, diabeettinen prekooma.
- Keskivaikea ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaan eGFR < 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl < 60 ml/min), (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

Yleistä

Vokanametia ei ole tutkittu tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla eikä sitä siksi suositella tälle potilasryhmälle.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on harvinainen, mutta vakava (suuri kuolleisuus, jos tilaa ei heti hoideta), metabolinen komplikaatio, jota voi esiintyä metformiinin elimistöön kertymisen seurauksena. Metformiinia käyttäneillä potilailla raportoiduissa tapauksissa maitohappoasidoosia on esiintynyt pääasiassa diabeetikoilla, joilla on merkittävää munuaisten vajaatoimintaa. Maitohappoasidoosin ilmaantuvuutta voidaan ja pitää vähentää tutkimalla myös muut siihen liittyvät riskitekijät, kuten heikossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkäkestoinen paasto, runsas alkoholin käyttö, maksan vajaatoiminta ja muut mahdolliset tilat, joihin liittyy hypoksiaa.

Diagnosointi

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

Tätä voi seurata asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, hypotermia ja kooma. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt veren pH, plasman laktaattipitoisuus yli 5 mmol/l ja suurentunut anionivaje ja laktaatti-pyruvaattisuhde. Jos metabolista asidoosia epäillään, lääkehoito pitää lopettaa ja potilas on heti toimitettava sairaalahoitoon (ks. kohta 4.9). Lääkärin on kerrottava potilaalle maitohappoasidoosin riskistä ja oireista.

Munuaisten toiminta

Koska metformiini erittyy munuaisten kautta ja metformiinin kertyminen elimistöön voi aiheuttaa maitohappoasidoosia, eGFR tai kreatiniinipuhdistuma pitää määrittää ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen

- vähintään vuosittain, jos potilaan munuaisten toiminta on normaali
- vähintään kahdesta neljään kertaan vuodessa, jos potilaan eGFR (kreatiniinipuhdistuma) on normaaliarvojen alarajalla ja jos potilas on iäkäs.

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.

Jodia sisältävien varjoaineiden antaminen

Jodia sisältävien varjoaineiden antaminen laskimoon radiologista tutkimusta varten voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa. Tämä saattaa aiheuttaa metformiinin kertymistä elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Vokanamet-hoito pitää lopettaa ennen tutkimuksen tekemistä tai sen yhteydessä ja hoitoa saa jatkaa 48 tunnin kuluttua tutkimuksen tekemisestä ja vasta, kun munuaisten toiminta on tutkittu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 4.5).

Leikkaukset

Koska Vokanamet sisältää metformiinia, hoito on lopetettava 48 tuntia ennen suunniteltua yleisanestesiassa, spinaali- tai periduraalipuudutuksessa tehtävää leikkausta. Hoitoa voidaan jatkaa aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksen jälkeen tai potilaan kyetessä jälleen syömään ja vain jos munuaisten toiminnan varmistettu olevan normaali.

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. asento- ja 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, 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 kehoitettava 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, laboratoriokokeet, 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 kliinisissä tutkimuksissa ja valmistajien markkinoille tulon jälkeen raportoitu harvinaisina tapauksina diabeettista ketoasidoosia. Osa tapauksista on ollut hengenvaarallisia. 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 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 suuren leikkauksen tai vakavan akuutin sairauden vuoksi, hoito pitää keskeyttää. Vokanamet-hoidon voi kummassakin tapauksessa aloittaa uudelleen, kun potilaan tila on saatu vakaaksi.

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

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 tunnistetaan 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.

Kohonnut hematokriitti

Kanagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu kohonneita hematokriittiarvoja (ks. kohta 4.8), joten potilaan hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos hematokriitti on jo ennestään koholla.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäillä 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 eGFR-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, ulkosynnyntien 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. Fimoosia raportoitiin harvinaisina tapauksina, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus. Suurin osa sukupuolielinten sieni-infektioista hoidettiin paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, joko resepti- tai itsehoitovalmisteilla, ja Vokanamet-hoitoa jatkettiin tänä aikana.

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 valmisteeseen vaikutusmekanismin vuoksi.

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, karbamatsepiini, ritonaviiri, efavirentsi) saattavat pienentää kanagliflotsiinaltistusta. Kun kanagliflotsiinia annettiin yhdessä rifampisiinin (monien aktiivisten kuljettajien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktorin) kanssa, kanagliflotsiinin systeemisen altistuksen (pitoisuus–pinta-alakäyrä, AUC) havaittiin vähentyneen 51 % ja huippupitoisuuden (C_{max}) pienentyneen 28 %. Kanagliflotsiinaltistuksen tällainen pieneneminen 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 välttämätöntä käyttää 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, tiukempi veren glukoosipitoisuuden kontrolli on tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kolestyramiini saattaa pienentää kanagliflotsiinialtistusta. 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.

Dabigatraani

Kanagliflotsiinin (heikko P-gp:n estäjä) samanaikaisen käytön vaikutusta dabigatraanietekсилаattiin (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.

Lääkkeistä aiheutuvat häiriöt laboratoriokokeissa

1,5-AG-määrittäminen

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

METFORMIINI

Yhdistelmät, joita ei suositella

Alkoholi

Vokanamet-valmisteen vaikuttava aine metformiini suurentaa maitohappoasidoosin riskiä akuutin alkoholimyrkytyksen yhteydessä (etenkin, jos potilas on paastonut, aliravittu tai hänellä on maksan vajaatoimintaa) (ks. kohta 4.4). Alkoholin käyttöä ja alkoholia sisältäviä lääkevalmisteita pitää välttää.

Jodia sisältävät varjoaineet

Jodia sisältävien varjoaineiden antaminen laskimoon radiologisia tutkimuksia varten saattaa aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, mistä seuraa metformiinin kertymistä elimistöön ja maitohappoasidoosin riski. Vokanamet-hoito pitää siksi lopettaa ennen tutkimuksen tekemistä tai sen yhteydessä ja sitä saa jatkaa 48 tunnin kuluttua tutkimuksen tekemisestä ja vasta, kun munuaisten toiminta on tutkittu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 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).

Varovaisuutta edellyttävät lääkeyhdistelmät

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 koneiden käyttökykyyn

Vokanametilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaalle on kuitenkin kerrottava hypoglykemian riskistä käytettäessä Vokanametia lisälääkkeenä insuliinin tai insuliinin erityistä 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 10 285 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, missä on mukana 5 151 kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saanutta potilasta. 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, ulkosynnytinten kandidiaasi, virtsatieinfektio ja polyuria tai pollakisuria (eli tiheä virtsaamistarve). Hoidon lopettamiseen $\geq 0,5$ %:lla kaikista kanagliflotsiinihoitoa näissä tutkimuksissa saaneista potilaista johtaneita haittavaikutuksia olivat ulkosynnytinten 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 1) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutustiedot perustuvat edellä kuvattujen neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun tutkimuksen (n = 2 313) 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 1: Haittavaikutukset lumekontrolloiduissa tutkimuksissa^a ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeen

<i>Elinjärjestelmä</i> Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
hyvin yleinen	Hypoglykemia yhdistelmähoidossa insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa
melko harvinainen	Elimistön kuivuminen*
harvinainen	Diabeettinen ketoasidoosi**

Hermosto	
melko harvinainen	Asentohuimaus*, synkopee*
Verisuonisto	
melko harvinainen	Hypotensio*, ortostaattinen hypotensio*
Ruoansulatuselimistö	
yleinen	Ummetus, jano ^b , pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudος	
melko harvinainen	Ihottuma ^c , nokkosihottuma
tuntematon	Angioedeema ^d
Luusto, lihakset ja sidekudos	
melko harvinainen	Luunmurtumat ^e
Munuaiset ja virtsatiet	
yleinen	Polyuria tai pollakisuria ^f , virtsatieinfektio (valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pyelonefriittiä ja urosepsistä)
melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta (lähinnä volyymivajeen yhteydessä)
Sukupuolielimet ja rinnat	
hyvin yleinen	Ulkosynnytinten kandidiaasi **, g
yleinen	Balaniitti tai balanopostiitti **, h
Tutkimukset	
yleinen	Dyslipidemia ⁱ , suurentunut hematokriitti **, j
melko harvinainen	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus **, k, suurentunut veren ureapitoisuus **, l, suurentunut veren kaliumpitoisuus **, m, suurentunut veren fosfaattipitoisuus ⁿ

-
- * Liittyy volyymivajeeseen, ks. kohta 4.4.
- ** Ks. kohta 4.4.
- a Yksittäisten pivotaalitutkimusten (sisältää keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, iäkkäämmillä potilailla [≥ 55 -vuotiaista ≤ 80 -vuotiaisiin], suurentuneen kardiovaskulaarisen riskin potilailla tehdyt tutkimukset) turvallisuustietoprofiilit olivat yleensä yhdenmukaiset tässä taulukossa esitettyjen todettujen haittavaikutusten kanssa.
- b Jano sisältää termit jano, suun kuivuminen ja polydipsia.
- c Ihottuma sisältää termit erytematoottinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma ja rakkulainen ihottuma.
- d Perustuu kanagliflotsiinin markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.
- e Luunmurtumia raportoitiin 0,7 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 0,6 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista verrattuna 0,3 %:iin lumehoitoa saaneista. Ks. lisätietoja kohdasta Luunmurtumat.
- f Polyuria tai pollakisuria sisältää termit polyuria, pollakisuria, virtsaamispakko, nykturia ja lisääntynyt virtsaneritys.
- g Ulkosynnyttimen kandidiaasi sisältää termit ulkosynnyttimen kandidiaasi, ulkosynnyttimen sieni-infektio, vulvovaginiitti, emätiniinfektio, vulviitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.
- h Balaniitti tai balanopostiitti sisältää termit balaniitti, balanopostiitti, *Candida*-peräinen balaniitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.
- i 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 %.
- j Hematokriitin keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,4 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,5 % verrattuna 0,0 % lumelääkkeen käytössä.
- k Kreatiniinipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,8 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 4,0 % verrattuna 1,5 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- l 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.
- m 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.
- n 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

Volyyimivajeeseen liittyvät haittavaikutukset

Kaikkien volyymivajeeseen liittyneiden haittavaikutusten (esim. asento- ja ortostaattisen hypotension, 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.

Erityisessä kardiovaskulaaritutkimuksessa, jossa potilaat olivat yleensä iäkkäämpiä ja heillä oli useammin diabeteksen komplikaatioita, volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 2,8 % 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä, 4,6 % 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä ja 1,9 % lumelääkkeen yhteydessä.

Näiden haittavaikutusten riskitekijöiden tutkimiseksi tehtiin kahdeksaan kontrolloituun vaiheen 3 tutkimukseen osallistuneiden potilaiden laajempi yhdistetty analyysi (N = 9 439), 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 kerran vuorokaudessa yhteydessä 3,2 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 8,8 % ja verrokkiryhmässä 4,7 %. Jos potilaan eGFR oli lähtötilanteessa $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tai CrCl oli $30 - < 60 \text{ ml/min}$, ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 4,8 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 8,1 % ja verrokkiryhmässä 2,6 %. Jos potilaan ikä oli ≥ 75 vuotta, ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran

vuorokaudessa yhteydessä 4,9 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 8,7 % ja verrokkiryhmässä 2,6 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Erityisessä kardiovaskulaaritutkimuksessa ja laajemmassa yhdistetyssä analyysissä volyyminvajeeseen 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

Ulkosynnytinten kandidiaasia (vulvovaginiitti ja ulkosynnytinten 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. Ulkosynnytinten kandidiaasia raportoitiin useimmiten neljän ensimmäisen kanagliflotsiinihoitokuukauden aikana. 2,3 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista naispotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Kaikkiaan 0,7 % naispotilaista keskeytti kanagliflotsiinihoidon ulkosynnytinten kandidiaasin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Candida-peräistä balaniittia tai balanopostiittia raportoitiin 4,2 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista miespotilaista ja 3,7 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista miespotilaista verrattuna 0,6 %:iin lumelääkettä saaneista miespotilaista. 0,9 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista miespotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Kaikkiaan 0,5 % miespotilaista keskeytti kanagliflotsiinihoidon *Candida*-peräisen balaniitin tai balanopostiitin vuoksi. Fimoosia raportoitiin harvinaisina tapauksina, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus (ks. kohta 4.4).

Virtsatieinfektiot

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. Tavanomainen hoito tehosi tutkittavan jatkaessa kanagliflotsiinihoitoa.

Luunmurtumat

Kardiovaskulaaritutkimuksessa 4 327 potilaalla, joilla tiedettiin olevan sydän- ja verisuonitauti tai sen suuri riski, luunmurtumien ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,6 per 100 potilasvuotta, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,6 per 100 potilasvuotta ja lumehoitoa saaneilla 1,1 per 100 potilasvuotta. Epäsuhta murtumissa todettiin hoidon alussa ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana. Muissa kanagliflotsiinitutkimuksissa tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka muodostivat noin 5 800 potilaan yleisen diabetespotilasjoukon, luunmurtumariskissä ei havaittu eroja verrokkeihin verrattuna. Kanagliflotsiini ei vaikuttanut 104 viikon hoidon jälkeen haitallisesti luuntiheyteen.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäiden potilaiden turvallisuusprofiili oli kahdeksan lumekontrolloidun ja aktiivisella aineella kontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä yleensä yhdenmukainen nuorempien potilaiden

turvallisuusprofiilin kanssa. Volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (kuten asentoahuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) ilmaantuvuus oli $\geq$ 75-vuotiailla suurempi, kun ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneilla 4,9 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneilla 8,7 % ja vertailuryhmässä 2,6 %. 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla raportoitiin eGFR-arvon pienenemistä (-3,6 % ja -5,2 %) verrattuna vertailuryhmään (-3,0 %) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Metformiini

Taulukossa 2 esitetään elinjärjestelmittäin ja esiintymisluokittain sellaiset haittavaikutukset metformiinia monoterapiana saaneilla potilailla, joita ei havaittu kanagliflotsiinia saaneilla potilailla. Esiintymisluokat perustuvat metformiinin valmisteyhteenvedossa esitettyihin tietoihin.

Taulukko 2: Metformiinin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset

<i>Elinjärjestelmä</i>	Haittavaikutus
<i>Esiintyvyys</i>	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitus</i>	
hyvin harvinainen	Maitohappoasidoosi, B ₁₂ -vitamiinin puutos ^a
<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 Pitkäkestoiseen metformiinihoitoon on liittynyt heikentynyttä B₁₂-vitamiinin imeytymistä, mikä saattaa hyvin harvoissa tapauksissa johtaa huomattavaan B₁₂-vitamiinin puutokseen (esim. megaloblastinen anemia).

^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 tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kanagliflotsiini

Terveille tutkittaville annetut enimmillään 1600 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 lääkärintoimintaa vaativa tila, joka on hoidettava sairaalassa. Tehokkain hoitomenetelmä on poistaa laktaatti ja metformiini elimistöstä hemodialyysin avulla.

Hoito

Vokanamet-yliliannoksen yhteydessä kannattaa ryhtyä tavanomaisiin elintoimintoihin 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, oraalisten 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 %).

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Yhteensä 10 285 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, jotka osallistuivat yhdeksään kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun valmisteen tehoa ja turvallisuutta selvittäneeseen kliniseen tutkimukseen, tutkittiin kanagliflotsiinin tehoa veren glukoositasapainoon. Tässä potilasjoukossa on mukana 5 151 kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saanutta potilasta. Kanagliflotsiinia saaneiden potilaiden rotujakauma oli 72 % valkoihoisia, 16 % aasialaisia, 4 % mustaihoisia ja 8 % muita ryhmiä. 16 % potilaista oli hispaanoja. Noin 58 % potilaista oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 59,6 vuotta (vaihteluväli 21 vuotta – 96 vuotta), ja 3 082 potilasta oli iältään ≥ 65 vuotta ja 510 oli iältään ≥ 75 vuotta. Painoindeksi (BMI) oli 58 %:lla potilaista ≥ 30 kg/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 3). 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.

Taulukko 3: 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

^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).

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 pioglitatsonin 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 4 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 4: 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 5). 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 5: 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 $p < 0,001$.

Erityispotilasryhmät

Kahdessa erityispotilasryhmillä tehdyssä tutkimuksessa (iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on kardiovaskulaaritauti tai suuri kardiovaskulaaritaudin riski) kanagliflotsiini lisättiin potilaan diabeteksen kyseisenä ajankohtana hallinnassa pitäneeseen hoitoon (ruokavalio, monoterapia tai yhdistelmähoito).

Iäkkäät potilaat

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 riittävässä hoitotasapainossa senhetkellä 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).

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. Trabekkel- ja kortikaalialueilla ei todettu merkityksellistä luuntiheyden muutosta.

Kardiovaskulaarinen turvallisuus

Vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa tehtiin 9 632 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla todetuista merkittävistä kardiovaskulaaritapahtumista ennakolta määritelty meta-analyysi, missä oli mukana 4 327 kardiovaskulaaritautia sairastavaa tai suuren kardiovaskulaaririskin potilasta (44,9 %), jotka osallistuivat meneillään olevaan kardiovaskulaaritutkimukseen. Yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman riskitiheyksien suhde (hazard ratio, HR) (aika tapahtumaan, joita olivat kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton aivohalvaus, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja sairaalahoitoa vaativa epästabiili angina pectoris) kanagliflotsiinihoidossa (kummankin annoksen yhdistelmä) verrattuna aktiivisen ja lumevertailuvalmisteiden yhdistelmään oli 0,91 (95 %:n CI: 0,68; 1,22), joten suurentuneesta kardiovaskulaaririskistä kanagliflotsiinin käytössä vertailuvalmisteisiin verrattuna ei ollut näyttöä. Kerran vuorokaudessa otettujen 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten riskitiheyksien suhde oli samankaltainen.

Verenpaine

Neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun tutkimuksen (N = 2 313) analyysissä 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannokset kerran vuorokaudessa 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 kerran vuorokaudessa -2,1 mmHg ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla kerran vuorokaudessa -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 kerran vuorokaudessa käytettäessä ja -2,56 % kanagliflotsiinin 300 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa käytettäessä.

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 analyysi osoitti

- kaikkien diabetekseen liittyvien absoluuttisten riskien merkittävää vähenemistä metformiiniyryhmässä (29,8 tapausta/1000 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: metformiiniyryhmä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta, $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiiniyryhmä 13,5 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 20,6 tapausta/1000 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/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 18 tapausta/1000 potilasvuotta ($p = 0,01$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Vokanamet-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien tyypin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

VOKANAMET

Terveillä tutkittavilla tehty bioekvivalenssitutkimukset osoittivat, että Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg ja 150 mg/1000 mg yhdistelmätabletit ovat bioekvivalentteja erillisinä tabletteina kanagliflotsiinia ja metformiinia vastaavina annoksina sisältävän yhdistelmähoidon kanssa.

Vokanamet 150 mg/1000 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 suurenivat 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 plasmassa toistettujen 100 mg:n ja 300 mg:n annosten jälkeen enimmillään 36 %.

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Kanagliflotsiinin keskimääräinen vakaa tilan jakautumistilavuus (V_d) terveille tutkittaville laskimoon annetun kertainfuusion jälkeen oli 119 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 [¹⁴C]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 vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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 (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 tutkittavaa, joilla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 50 ml/min – < 80 ml/min), 8 tutkittavaa, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30 ml/min – < 50 ml/min), ja 8 tutkittavaa, joilla oli vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa (CrCl < 30 ml/min), sekä 8 tutkittavaa, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saivat hemodialyysihoidoa.

Kanagliflotsiinin $C_{\max}$ oli hieman suurentunut lievää (13 %), keskivaikeaa (29 %) ja vaikea-asteista (29 %) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, mutta ei hemodialyysihoidoa 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 munuaistautia sairastavilla ja terveillä tutkittavilla.

Kanagliflotsiinin poistuu elimistöstä hemodialyysissä vain hyvin vähäisessä määrin.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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 (> 65-vuotiaat) potilaat

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

Pediatriset potilaat

Kanagliflotsiinin farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu pediatriassa potilailla.

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. Kanagliflotsiiniä käytävän 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: pediatristen potilaiden farmakokineettisen profiilin on osoitettu olevan 500 mg:n metformiinihydrokloridikerta-annoksen jälkeen samankaltainen kuin terveillä aikuisilla on havaittu.

Moniannostutkimus: Tiedot rajoittuvat yhteen tutkimukseen. Pediatrisille 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 geenitoksisuutta 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 laktaatiopäivään 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 1 päivään 90 saakka saaneilla nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu lisääntynyttä herkkyyttä 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 0,6 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 kliinisiä 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 300/2000 mg), vaikutukset olivat voimakkaampia verrattuna metformiinin käyttöön yksinään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

50 mg/850 mg:
Makrogoli (3350)
Polyvinyylialkoholi
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 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.

180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vokanamet 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia, joka vastaa 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 1000 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vokanamet on tarkoitettu vähintään 18 vuoden ikäisten aikuisten tyyppin 2 diabeteksen hoitoon ruokavalion ja liikunnan lisänä veren glukoositasapainon parantamiseen

- jos potilaan diabetes ei ole riittävässä hoitotasapainossa hänen suurimmalla sietämällään metformiiniannoksella yksistään käytettynä
- jos potilas käyttää suurinta sietämäänsä metformiiniannosta yhdessä muun veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden, kuten insuliinin, kanssa eikä riittävää veren glukoositasapainoa ole tällä hoidolla saavutettu (ks. kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1 saatavissa olevat tiedot eri lisähoidoista)
- jos potilas käyttää jo ennestään kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää erillisinä tabletteina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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 annostitratusta (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 (≥ 65 -vuotiaat) 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 vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaan arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) on $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tai kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on $60 \text{ ml/min} - < 90 \text{ ml/min}$, annosta ei tarvitse muuttaa.

Vokanamet-hoitoa ei saa valmisteen vaikuttavana aineena sisältämän metformiinin vuoksi antaa potilaille, joilla on keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ tai $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vokanamet-hoitoa ei valmisteen vaikuttavana aineena sisältämän metformiinin vuoksi suositella 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 pian ole jo aika ottaa seuraava annos. Tällöin potilaan pitää jättää unohtunut annos ottamatta ja ottaa lääke seuraavana tavanomaisena ottamisajankohtana.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Diabeettinen ketoasidoosi, diabeettinen prekooma.
- Keskivaikea ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaan eGFR < 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl < 60 ml/min), (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

Yleistä

Vokanametia ei ole tutkittu tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla eikä sitä siksi suositella tälle potilasryhmälle.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on harvinainen, mutta vakava (suuri kuolleisuus, jos tilaa ei heti hoideta), metabolinen komplikaatio, jota voi esiintyä metformiinin elimistöön kertymisen seurauksena. Metformiinia käyttäneillä potilailla raportoiduissa tapauksissa maitohappoasidoosia on esiintynyt pääasiassa diabeetikoilla, joilla on merkittävää munuaisten vajaatoimintaa. Maitohappoasidoosin ilmaantuvuutta voidaan ja pitää vähentää tutkimalla myös muut siihen liittyvät riskitekijät, kuten heikossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkäkestoinen paasto, runsas alkoholin käyttö, maksan vajaatoiminta ja muut mahdolliset tilat, joihin liittyy hypoksiaa.

Diagnosointi

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

Tätä voi seurata asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, hypotermia ja kooma. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt veren pH, plasman laktaattipitoisuus yli 5 mmol/l ja suurentunut anionivaje ja laktaatti-pyruvaattisuhde. Jos metabolista asidoosia epäillään, lääkehoito pitää lopettaa ja potilas on heti toimitettava sairaalahoitoon (ks. kohta 4.9). Lääkärin on kerrottava potilaalle maitohappoasidoosin riskistä ja oireista.

Munuaisten toiminta

Koska metformiini erittyy munuaisten kautta ja metformiinin kertyminen elimistöön voi aiheuttaa maitohappoasidoosia, eGFR tai kreatiniinipuhdistuma pitää määrittää ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen

- vähintään vuosittain, jos potilaan munuaisten toiminta on normaali
- vähintään kahdesta neljään kertaan vuodessa, jos potilaan eGFR (kreatiniinipuhdistuma) on normaaliarvojen alarajalla ja jos potilas on iäkäs.

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.

Jodia sisältävien varjoaineiden antaminen

Jodia sisältävien varjoaineiden antaminen laskimoon radiologista tutkimusta varten voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa. Tämä saattaa aiheuttaa metformiinin kertymistä elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Vokanamet-hoito pitää lopettaa ennen tutkimuksen tekemistä tai sen yhteydessä ja hoitoa saa jatkaa 48 tunnin kuluttua tutkimuksen tekemisestä ja vasta, kun munuaisten toiminta on tutkittu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 4.5).

Leikkaukset

Koska Vokanamet sisältää metformiinia, hoito on lopetettava 48 tuntia ennen suunniteltua yleisanestesiassa, spinaali- tai periduraalipuudutuksessa tehtävää leikkausta. Hoitoa voidaan jatkaa aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksen jälkeen tai potilaan kyetessä jälleen syömään ja vain jos munuaisten toiminnan varmistettu olevan normaali.

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, 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 kehoitettava 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, laboratoriokokeet, 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 kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitu harvinaisina tapauksina diabeettista ketoasidoosia. Osa tapauksista on ollut hengenvaarallisia. 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 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 suuren leikkauksen tai vakavan akuutin sairauden vuoksi, hoito pitää keskeyttää. Vokanamet-hoidon voi kummassakin tapauksessa aloittaa uudelleen, kun potilaan tila on saatu vakaaksi.

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

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 tunnistetaan 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.

Kohonnut hematokriitti

Kanagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu kohonneita hematokriittiarvoja (ks. kohta 4.8), joten potilaan hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos hematokriitti on jo ennestään koholla.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäillä 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 eGFR-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, ulkosynnyntien 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. Fimoosia raportoitiin harvinaisina tapauksina, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus. Suurin osa sukupuolielinten sieni-infektioista hoidettiin paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, joko resepti- tai itsehoitovalmisteilla, ja Vokanamet-hoitoa jatkettiin tänä aikana.

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 valmisteeseen vaikutusmekanismin vuoksi.

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, karbamatsepiini, ritonaviiri, efavirensi) saattavat pienentää kanagliflotsiinaltistusta. Kun kanagliflotsiinia annettiin yhdessä rifampisiinin (monien aktiivisten kuljettajien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktorin) kanssa, kanagliflotsiinin systeemisen altistuksen (pitoisuus–pinta-alakäyrä, AUC) havaittiin vähentyneen 51 % ja huippupitoisuuden (C_{max}) pienentyneen 28 %. Kanagliflotsiinaltistuksen tällainen pieneneminen 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 välttämätöntä käyttää 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, tiukempi veren glukoosipitoisuuden kontrolli on tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kolestyramiini saattaa pienentää kanagliflotsiinialtistusta. 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.

Dabigatraani

Kanagliflotsiinin (heikko P-gp:n estäjä) samanaikaisen käytön vaikutusta dabigatraanietekсилаattiin (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.

Lääkkeistä aiheutuvat häiriöt laboratoriokokeissa

1,5-AG-määrittäminen

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

METFORMIINI

Yhdistelmät, joita ei suositella

Alkoholi

Vokanamet-valmisteen vaikuttava aine metformiini suurentaa maitohappoasidoosin riskiä akuutin alkoholimyrkytyksen yhteydessä (etenkin, jos potilas on paastonnut, aliravittu tai hänellä on maksan vajaatoimintaa) (ks. kohta 4.4). Alkoholin käyttöä ja alkoholia sisältäviä lääkevalmisteita pitää välttää.

Jodia sisältävät varjoaineet

Jodia sisältävien varjoaineiden antaminen laskimoon radiologisia tutkimuksia varten saattaa aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, mistä seuraa metformiinin kertymistä elimistöön ja maitohappoasidoosin riski. Vokanamet-hoito pitää siksi lopettaa ennen tutkimuksen tekemistä tai sen yhteydessä ja sitä saa jatkaa 48 tunnin kuluttua tutkimuksen tekemisestä ja vasta, kun munuaisten toiminta on tutkittu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 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).

Varovaisuutta edellyttävät lääkeyhdistelmät

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 koneiden käyttökykyyn

Vokanametilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaalle on kuitenkin kerrottava hypoglykemian riskistä käytettäessä Vokanameta lisälääkkeenä insuliinin tai insuliinin erityistä 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 10 285 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, missä on mukana 5 151 kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saanutta potilasta. 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, ulkosynnytinten kandidiaasi, virtsatieinfektio ja polyuria tai pollakisuria (eli tiheä virtsaamistarve). Hoidon lopettamiseen $\geq 0,5$ %:lla kaikista kanagliflotsiinihoitoa näissä tutkimuksissa saaneista potilaista johtaneita haittavaikutuksia olivat ulkosynnytinten 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 1) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutustiedot perustuvat edellä kuvattujen neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun tutkimuksen (n = 2 313) 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 1: Haittavaikutukset lumekontrolloiduissa tutkimuksissa^a ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeen

<i>Elinjärjestelmä</i> Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
hyvin yleinen	Hypoglykemia yhdistelmähoidossa insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa
melko harvinainen	Elimistön kuivuminen*
harvinainen	Diabeettinen ketoasidoosi**

Hermosto	
melko harvinainen	Asentohuimaus*, synkopee*
Verisuonisto	
melko harvinainen	Hypotensio*, ortostaattinen hypotensio*
Ruoansulatuselimistö	
yleinen	Ummetus, jano ^b , pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	
melko harvinainen	Ihottuma ^c , nokkosihottuma
tuntematon	Angioedeema ^d
Luusto, lihakset ja sidekudos	
melko harvinainen	Luunmurtumat ^e
Munuaiset ja virtsatiet	
yleinen	Polyuria tai pollakisuria ^f , virtsatieinfektio (valmisteiden markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pyelonefriittiä ja urosepsistä)
melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta (lähinnä volyymivajeen yhteydessä)
Sukupuolielimet ja rinnat	
hyvin yleinen	Ulkosynnyttimen kandidiaasi **, g
yleinen	Balaniitti tai balanopostiitti **, h
Tutkimukset	
yleinen	Dyslipidemia ⁱ , suurentunut hematokriitti **, j
melko harvinainen	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus **, k, suurentunut veren ureapitoisuus **, l, suurentunut veren kaliumpitoisuus **, m, suurentunut veren fosfaattipitoisuus ⁿ

-
- * Liittyy volyymivajeeseen, ks. kohta 4.4.
- ** Ks. kohta 4.4.
- a Yksittäisten pivotaalitutkimusten (sisältää keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, iäkkäämmillä potilailla [≥ 55 -vuotiaista ≤ 80 -vuotiaisiin], suurentuneen kardiovaskulaarisen riskin potilailla tehdyt tutkimukset) turvallisuustietoprofiilit olivat yleensä yhdenmukaiset tässä taulukossa esitettyjen todettujen haittavaikutusten kanssa.
- b Jano sisältää termit jano, suun kuivuminen ja polydipsia.
- c Ihottuma sisältää termit erytematoottinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma ja rakkulainen ihottuma.
- d Perustuu kanagliflotsiinin markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.
- e Luunmurtumia raportoitiin 0,7 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 0,6 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista verrattuna 0,3 %:iin lumehoitoa saaneista. Ks. lisätietoja kohdasta Luunmurtumat.
- f Polyuria tai pollakisuria sisältää termit polyuria, pollakisuria, virtsaamispakko, nykturia ja lisääntynyt virtsaneritys.
- g Ulkosynnyttimen kandidiaasi sisältää termit ulkosynnyttimen kandidiaasi, ulkosynnyttimen sieni-infektio, vulvovaginiitti, emätiniinfektio, vulviitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.
- h Balaniitti tai balanopostiitti sisältää termit balaniitti, balanopostiitti, *Candida*-peräinen balaniitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.
- i 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 %.
- j Hematokriitin keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,4 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,5 % verrattuna 0,0 % lumelääkkeen käytössä.
- k Kreatiniinipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,8 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 4,0 % verrattuna 1,5 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- l Veren ureatypipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 17,1 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 18,0 % verrattuna 2,7 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- m 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.
- n 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

Volyyimivajeeseen liittyvät haittavaikutukset

Kaikkien volyymivajeeseen liittyneiden haittavaikutusten (esim. asento- ja ortostaattisen hypotension, 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.

Erityisessä kardiovaskulaaritutkimuksessa, jossa potilaat olivat yleensä iäkkäämpiä ja heillä oli useammin diabeteksen komplikaatioita, volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 2,8 % 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä, 4,6 % 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä ja 1,9 % lumelääkkeen yhteydessä.

Näiden haittavaikutusten riskitekijöiden tutkimiseksi tehtiin kahdeksaan kontrolloituun vaiheen 3 tutkimukseen osallistuneiden potilaiden laajempi yhdistetty analyysi (N = 9 439), 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 kerran vuorokaudessa yhteydessä 3,2 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 8,8 % ja verrokkiryhmässä 4,7 %. Jos potilaan eGFR oli lähtötilanteessa $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tai CrCl oli $30 - < 60 \text{ ml/min}$, ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 4,8 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 8,1 % ja verrokkiryhmässä 2,6 %. Jos potilaan ikä oli ≥ 75 vuotta, ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran

vuorokaudessa yhteydessä 4,9 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 8,7 % ja verrokkiryhmässä 2,6 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Erityisessä kardiovaskulaaritutkimuksessa ja laajemmassa yhdistetyssä analyysissä volyymivajeeseen 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

Ulkosynnytinten kandidiaasia (vulvovaginiitti ja ulkosynnytinten 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. Ulkosynnytinten kandidiaasia raportoitiin useimmiten neljän ensimmäisen kanagliflotsiinihoitokuukauden aikana. 2,3 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista naispotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Kaikkiaan 0,7 % naispotilaista keskeytti kanagliflotsiinihoidon ulkosynnytinten kandidiaasin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Candida-peräistä balaniittia tai balanopostiittia raportoitiin 4,2 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista miespotilaista ja 3,7 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista miespotilaista verrattuna 0,6 %:iin lumelääkettä saaneista miespotilaista. 0,9 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista miespotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Kaikkiaan 0,5 % miespotilaista keskeytti kanagliflotsiinihoidon *Candida*-peräisen balaniitin tai balanopostiitin vuoksi. Fimoosia raportoitiin harvinaisina tapauksina, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus (ks. kohta 4.4).

Virtsatieinfektiot

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. Tavanomainen hoito tehosi tutkittavan jatkaessa kanagliflotsiinihoitoa.

Luunmurtumat

Kardiovaskulaaritutkimuksessa 4 327 potilaalla, joilla tiedettiin olevan sydän- ja verisuonitauti tai sen suuri riski, luunmurtumien ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,6 per 100 potilasvuotta, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,6 per 100 potilasvuotta ja lumehoitoa saaneilla 1,1 per 100 potilasvuotta. Epäsuhta murtumissa todettiin hoidon alussa ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana. Muissa kanagliflotsiinitutkimuksissa tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka muodostivat noin 5 800 potilaan yleisen diabetespotilasjoukon, luunmurtumariskissä ei havaittu eroja verrokkeihin verrattuna. Kanagliflotsiini ei vaikuttanut 104 viikon hoidon jälkeen haitallisesti luuntiheyteen.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäiden potilaiden turvallisuusprofiili oli kahdeksan lumekontrolloidun ja aktiivisella aineella kontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä yleensä yhdenmukainen nuorempien potilaiden

turvallisuusprofiilin kanssa. Volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (kuten asentoahuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) ilmaantuvuus oli ≥ 75 -vuotiailla suurempi, kun ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneilla 4,9 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneilla 8,7 % ja vertailuryhmässä 2,6 %. 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla raportoitiin eGFR-arvon pienenemistä (-3,6 % ja -5,2 %) verrattuna vertailuryhmään (-3,0 %) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Metformiini

Taulukossa 2 esitetään elinjärjestelmittäin ja esiintymisluokittain sellaiset haittavaikutukset metformiinia monoterapiana saaneilla potilailla, joita ei havaittu kanagliflotsiinia saaneilla potilailla. Esiintymisluokat perustuvat metformiinin valmisteyhteenvedossa esitettyihin tietoihin.

Taulukko 2: Metformiinin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset

<i>Elinjärjestelmä</i>	Haittavaikutus
<i>Esiintyvyys</i>	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
hyvin harvinainen	Maitohappoasidoosi, B ₁₂ -vitamiinin puutos ^a
<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 Pitkäkestoiseen metformiinihoitoon on liittynyt heikentynyttä B₁₂-vitamiinin imeytymistä, mikä saattaa hyvin harvoissa tapauksissa johtaa huomattavaan B₁₂-vitamiinin puutokseen (esim. megaloblastinen anemia).

^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 1600 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 lääkarinhoitoa vaativa tila, joka on hoidettava sairaalassa. Tehokkain hoitomenetelmä on poistaa laktaatti ja metformiini elimistöstä hemodialyysin avulla.

Hoito

Vokanamet-yliliannoksen yhteydessä kannattaa ryhtyä tavanomaisiin elintoimintoihin 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, oraalisten 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 solunottoa 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 %).

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Yhteensä 10 285 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, jotka osallistuivat yhdeksään kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun valmisteen tehoa ja turvallisuutta selvittäneeseen kliniseen tutkimukseen, tutkittiin kanagliflotsiinin tehoa veren glukoositasapainoon. Tässä potilasjoukossa on mukana 5 151 kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saanutta potilasta. Kanagliflotsiinia saaneiden potilaiden rotujakauma oli 72 % valkoihoisia, 16 % aasialaisia, 4 % mustaihoisia ja 8 % muita ryhmiä. 16 % potilaista oli hispaanoja. Noin 58 % potilaista oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 59,6 vuotta (vaihteluväli 21 vuotta – 96 vuotta), ja 3 082 potilasta oli iältään ≥ 65 vuotta ja 510 oli iältään ≥ 75 vuotta. Painoindeksi (BMI) oli 58 %:lla potilaista ≥ 30 kg/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 3). 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.

Taulukko 3: 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

^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).

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 4 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 4: 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 5). 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 5: Aktiivisella aineella kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tehon tulokset^a
verrattuna glimepiridiin kahdesta lääkkeestä koostuvassa hoidossa metformiinin kanssa (52 viikkoa)

Paino (kg) - lähtötilanne, keskiarvo, kg			
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 $p < 0,001$.

Erityispotilasryhmät

Kahdessa erityispotilasryhmillä tehdyssä tutkimuksessa (iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on kardiovaskulaaritauti tai suuri kardiovaskulaaritaudin riski) kanagliflotsiini lisättiin potilaan diabeteksen kyseisenä ajankohtana hallinnassa pitäneeseen hoitoon (ruokavalio, monoterapia tai yhdistelmähoito).

Iäkkäät potilaat

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 riittävässä hoitotasapainossa senhetkellä 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).

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 hoitajakson 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. Trabekkel- ja kortikaalialueilla ei todettu merkityksellistä luuntiheyden muutosta.

Kardiovaskulaarinen turvallisuus

Vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa tehtiin 9 632 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla todetuista merkittävistä kardiovaskulaaritapahtumista ennakolta määritelty meta-analyysi, missä oli mukana 4 327 kardiovaskulaaritautia sairastavaa tai suuren kardiovaskulaaririskin potilasta (44,9 %), jotka osallistuivat meneillään olevaan kardiovaskulaaritutkimukseen. Yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman riskitiheyksien suhde (hazard ratio, HR) (aika tapahtumaan, joita olivat kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton aivohalvaus, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja sairaalahoitoa vaativa epästabiili angina pectoris) kanagliflotsiinihoidossa (kummankin annoksen yhdistelmä) verrattuna aktiivisen ja lumevertailuvalmisteen yhdistelmään oli 0,91 (95 %:n CI: 0,68; 1,22), joten suurentuneesta kardiovaskulaaririskistä kanagliflotsiinin käytössä vertailuvalmisteisiin verrattuna ei ollut näyttöä. Kerran vuorokaudessa otettujen 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten riskitiheyksien suhde oli samankaltainen.

Verenpaine

Neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun tutkimuksen (N = 2 313) analyysissä 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannokset kerran vuorokaudessa 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 kerran vuorokaudessa -2,1 mmHg ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla kerran vuorokaudessa -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 kerran vuorokaudessa käytettäessä ja -2,56 % kanagliflotsiinin 300 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa käytettäessä.

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 metformiiniyryhmässä (29,8 tapausta/1000 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: metformiiniyryhmä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta, $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiiniyryhmä 13,5 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 20,6 tapausta/1000 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/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 18 tapausta/1000 potilasvuotta ($p = 0,01$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Vokanamet-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien tyypin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

VOKANAMET

Terveillä tutkittavilla tehty bioekvivalenssitutkimukset osoittivat, että Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg ja 150 mg/1000 mg yhdistelmätabletit ovat bioekvivalentteja erillisinä tabletteina kanagliflotsiinia ja metformiinia vastaavina annoksina sisältävän yhdistelmähoidon kanssa.

Vokanamet 150 mg/1000 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 suurenivat 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 plasmassa toistettujen 100 mg:n ja 300 mg:n annosten jälkeen enimmillään 36 %.

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Kanagliflotsiinin keskimääräinen vakaa tilan jakautumistilavuus (V_d) terveille tutkittaville laskimoon annetun kertainfuusion jälkeen oli 119 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 [¹⁴C]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.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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 (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 tutkittavaa, joilla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 50 ml/min – < 80 ml/min), 8 tutkittavaa, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30 ml/min – < 50 ml/min), ja 8 tutkittavaa, joilla oli vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa (CrCl < 30 ml/min), sekä 8 tutkittavaa, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saivat hemodialyysihoidoa.

Kanagliflotsiinin $C_{\max}$ oli hieman suurentunut lievää (13 %), keskivaikeaa (29 %) ja vaikea-asteista (29 %) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, mutta ei hemodialyysihoidoa 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 munuaistautia sairastavilla ja terveillä tutkittavilla.

Kanagliflotsiinin poistuu elimistöstä hemodialyysissä vain hyvin vähäisessä määrin.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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.

Läkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat

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

Pediatriset potilaat

Kanagliflotsiinin farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu pediatriassa potilailla.

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. Kanagliflotsiiniä käytettyjen 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: pediatristen potilaiden farmakokineettisen profiilin on osoitettu olevan 500 mg:n metformiinihydrokloridikerta-annoksen jälkeen samankaltainen kuin terveillä aikuisilla on havaittu.

Moniannostutkimus: Tiedot rajoittuvat yhteen tutkimukseen. Pediatrisille 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 geenitoksisuutta 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 laktaatiopäivään 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 1 päivään 90 saakka saaneilla nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu lisääntynyttä herkkyyttä 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 0,6 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 kliinisiä 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 300/2000 mg), vaikutukset olivat voimakkaampia verrattuna metformiinin käyttöön yksinään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

50 mg/1000 mg:
Makrogoli (3350)
Polyvinyylialkoholi
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 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.

180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vokanamet on tarkoitettu vähintään 18 vuoden ikäisten aikuisten tyyppin 2 diabeteksen hoitoon ruokavalion ja liikunnan lisänä veren glukoositasapainon parantamiseen

- jos potilaan diabetes ei ole riittävässä hoitotasapainossa hänen suurimmalla sietämällään metformiiniannoksella yksistään käytettynä
- jos potilas käyttää suurinta sietämäänsä metformiiniannosta yhdessä muun veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden, kuten insuliinin, kanssa eikä riittävää veren glukoositasapainoa ole tällä hoidolla saavutettu (ks. kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1 saatavissa olevat tiedot eri lisähoidoista)
- jos potilas käyttää jo ennestään kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää erillisinä tabletteina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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 annostitratusta (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 (≥ 65 -vuotiaat) 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 vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaan arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) on $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tai kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on $60 \text{ ml/min} - < 90 \text{ ml/min}$, annosta ei tarvitse muuttaa.

Vokanamet-hoitoa ei saa valmisteen vaikuttavana aineena sisältämän metformiinin vuoksi antaa potilaille, joilla on keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ tai $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vokanamet-hoitoa ei valmisteen vaikuttavana aineena sisältämän metformiinin vuoksi suositella 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 pian ole jo aika ottaa seuraava annos. Tällöin potilaan pitää jättää unohtunut annos ottamatta ja ottaa lääke seuraavana tavanomaisena ottamisajankohtana.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Diabeettinen ketoasidoosi, diabeettinen prekooma.
- Keskivaikea ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaan eGFR < 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl < 60 ml/min), (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

Yleistä

Vokanametia ei ole tutkittu tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla eikä sitä siksi suositella tälle potilasryhmälle.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on harvinainen, mutta vakava (suuri kuolleisuus, jos tilaa ei heti hoideta), metabolinen komplikaatio, jota voi esiintyä metformiinin elimistöön kertymisen seurauksena. Metformiinia käyttäneillä potilailla raportoiduissa tapauksissa maitohappoasidoosia on esiintynyt pääasiassa diabeetikoilla, joilla on merkittävää munuaisten vajaatoimintaa. Maitohappoasidoosin ilmaantuvuutta voidaan ja pitää vähentää tutkimalla myös muut siihen liittyvät riskitekijät, kuten heikossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkäkestoinen paasto, runsas alkoholin käyttö, maksan vajaatoiminta ja muut mahdolliset tilat, joihin liittyy hypoksiaa.

Diagnosointi

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

Tätä voi seurata asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, hypotermia ja kooma. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt veren pH, plasman laktaattipitoisuus yli 5 mmol/l ja suurentunut anionivaje ja laktaatti-pyruvaattisuhde. Jos metabolista asidoosia epäillään, lääkehoito pitää lopettaa ja potilas on heti toimitettava sairaalahoitoon (ks. kohta 4.9). Lääkärin on kerrottava potilaalle maitohappoasidoosin riskistä ja oireista.

Munuaisten toiminta

Koska metformiini erittyy munuaisten kautta ja metformiinin kertyminen elimistöön voi aiheuttaa maitohappoasidoosia, eGFR tai kreatiniinipuhdistuma pitää määrittää ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen

- vähintään vuosittain, jos potilaan munuaisten toiminta on normaali
- vähintään kahdesta neljään kertaan vuodessa, jos potilaan eGFR (kreatiniinipuhdistuma) on normaaliarvojen alarajalla ja jos potilas on iäkäs.

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.

Jodia sisältävien varjoaineiden antaminen

Jodia sisältävien varjoaineiden antaminen laskimoon radiologista tutkimusta varten voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa. Tämä saattaa aiheuttaa metformiinin kertymistä elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Vokanamet-hoito pitää lopettaa ennen tutkimuksen tekemistä tai sen yhteydessä ja hoitoa saa jatkaa 48 tunnin kuluttua tutkimuksen tekemisestä ja vasta, kun munuaisten toiminta on tutkittu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 4.5).

Leikkaukset

Koska Vokanamet sisältää metformiinia, hoito on lopetettava 48 tuntia ennen suunniteltua yleisanestesiassa, spinaali- tai periduraalipuudutuksessa tehtävää leikkausta. Hoitoa voidaan jatkaa aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksen jälkeen tai potilaan kyetessä jälleen syömään ja vain jos munuaisten toiminnan varmistettu olevan normaali.

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, 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).

Volyyimivajeen 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 kehoitettava 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, laboratoriokokeet, 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 kliinisissä tutkimuksissa ja valmistajien markkinoille tulon jälkeen raportoitu harvinaisina tapauksina diabeettista ketoasidoosia. Osa tapauksista on ollut hengenvaarallisia. 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 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 suuren leikkauksen tai vakavan akuutin sairauden vuoksi, hoito pitää keskeyttää. Vokanamet-hoidon voi kummassakin tapauksessa aloittaa uudelleen, kun potilaan tila on saatu vakaaksi.

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

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 tunnistetaan 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.

Kohonnut hematokriitti

Kanagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu kohonneita hematokriittiarvoja (ks. kohta 4.8), joten potilaan hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos hematokriitti on jo ennestään koholla.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäillä 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. asentoaiheisen hypotension, ortostaattisen hypotension) esiintyvyyden on raportoitu olevan suurempi. Tällä potilasryhmällä raportoitiin lisäksi huomattavammin pienentyneitä eGFR-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, infektioiden kehittyminen oli todennäköisempää. Balaniittia ja balanopostiittia esiintyi pääasiassa ympärileikkaamattomilla miespotilailla. Fimoosia raportoitiin harvinaisina tapauksina, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus. Suurin osa sukupuolielinten sieni-infektioista hoidettiin paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, joko resepti- tai itsehoitovalmisteilla, ja Vokanamet-hoitoa jatkettiin tänä aikana.

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 valmisteeseen vaikutusmekanismin vuoksi.

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 erityistä lisäävät lääkkeet

Insuliini ja insuliinin erityistä lisäävät lääkkeet, kuten sulfonyyliureat, voivat aiheuttaa hypoglykemiaa. Insuliinin tai insuliinin erityistä 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, karbamatsepiini, ritonaviiri, efavirentsi) saattavat pienentää kanagliflotsiinaltistusta. Kun kanagliflotsiinia annettiin yhdessä rifampisiinin (monien aktiivisten kuljettajien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktorin) kanssa, kanagliflotsiinin systeemisen altistuksen (pitoisuus–pinta-alakäyrä, AUC) havaittiin vähentyneen 51 % ja huippupitoisuuden (C_{max}) pienentyneen 28 %. Kanagliflotsiinaltistuksen tällainen pieneneminen 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 välttämätöntä käyttää 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, tiukempi veren glukoosipitoisuuden kontrolli on tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kolestyramiini saattaa pienentää kanagliflotsiinialtistusta. 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.

Dabigatraani

Kanagliflotsiinin (heikko P-gp:n estäjä) samanaikaisen käytön vaikutusta dabigatraanietekсилаattiin (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.

Lääkkeistä aiheutuvat häiriöt laboratoriokokeissa

1,5-AG-määrittäminen

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

METFORMIINI

Yhdistelmät, joita ei suositella

Alkoholi

Vokanamet-valmisteen vaikuttava aine metformiini suurentaa maitohappoasidoosin riskiä akuutin alkoholimyrkytyksen yhteydessä (etenkin, jos potilas on paastonut, aliravittu tai hänellä on maksan vajaatoimintaa) (ks. kohta 4.4). Alkoholin käyttöä ja alkoholia sisältäviä lääkevalmisteita pitää välttää.

Jodia sisältävät varjoaineet

Jodia sisältävien varjoaineiden antaminen laskimoon radiologisia tutkimuksia varten saattaa aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, mistä seuraa metformiinin kertymistä elimistöön ja maitohappoasidoosin riski. Vokanamet-hoito pitää siksi lopettaa ennen tutkimuksen tekemistä tai sen yhteydessä ja sitä saa jatkaa 48 tunnin kuluttua tutkimuksen tekemisestä ja vasta, kun munuaisten toiminta on tutkittu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 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).

Varovaisuutta edellyttävät lääkeyhdistelmät

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 koneiden käyttökykyyn

Vokanametilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaalle on kuitenkin kerrottava hypoglykemian riskistä käytettäessä Vokanameta lisälääkkeenä insuliinin tai insuliinin erityistä 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 10 285 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, missä on mukana 5 151 kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saanutta potilasta. 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, ulkosynnytinten kandidiaasi, virtsatieinfektio ja polyuria tai pollakisuria (eli tiheä virtsaamistarve). Hoidon lopettamiseen $\geq 0,5$ %:lla kaikista kanagliflotsiinihoitoa näissä tutkimuksissa saaneista potilaista johtaneita haittavaikutuksia olivat ulkosynnytinten 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 1) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutustiedot perustuvat edellä kuvattujen neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun tutkimuksen (n = 2 313) 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 1: Haittavaikutukset lumekontrolloiduissa tutkimuksissa^a ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeen

<i>Elinjärjestelmä</i> Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
hyvin yleinen	Hypoglykemia yhdistelmähoidossa insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa
melko harvinainen	Elimistön kuivuminen*
harvinainen	Diabeettinen ketoasidoosi**

Hermosto	
melko harvinainen	Asentohuimaus*, synkopee*
Verisuonisto	
melko harvinainen	Hypotensio*, ortostaattinen hypotensio*
Ruoansulatuselimistö	
yleinen	Ummetus, jano ^b , pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	
melko harvinainen	Ihottuma ^c , nokkosihottuma
tuntematon	Angioedeema ^d
Luusto, lihakset ja sidekudos	
melko harvinainen	Luunmurtumat ^e
Munuaiset ja virtsatiet	
yleinen	Polyuria tai pollakisuria ^f , virtsatieinfektio (valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pyelonefriittiä ja urosepsistä)
melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta (lähinnä volyymivajeen yhteydessä)
Sukupuolielimet ja rinnat	
hyvin yleinen	Ulkosynnytinten kandidiaasi **, g
yleinen	Balaniitti tai balanopostiitti **, h
Tutkimukset	
yleinen	Dyslipidemia ⁱ , suurentunut hematokriitti **, j
melko harvinainen	Suurentunut veren kreatiinipitoisuus **, k, suurentunut veren ureapitoisuus **, l, suurentunut veren kaliumpitoisuus **, m, suurentunut veren fosfaattipitoisuus ⁿ

-
- * Liittyy volyymivajeeseen, ks. kohta 4.4.
- ** Ks. kohta 4.4.
- a Yksittäisten pivotaalitutkimusten (sisältää keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, iäkkäämmillä potilailla [≥ 55 -vuotiaista ≤ 80 -vuotiaisiin], suurentuneen kardiovaskulaarisen riskin potilailla tehdyt tutkimukset) turvallisuustietoprofiilit olivat yleensä yhdenmukaiset tässä taulukossa esitettyjen todettujen haittavaikutusten kanssa.
- b Jano sisältää termit jano, suun kuivuminen ja polydipsia.
- c Ihottuma sisältää termit erytematoottinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma ja rakkulainen ihottuma.
- d Perustuu kanagliflotsiinin markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.
- e Luunmurtumia raportoitiin 0,7 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 0,6 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista verrattuna 0,3 %:iin lumehoitoa saaneista. Ks. lisätietoja kohdasta Luunmurtumat.
- f Polyuria tai pollakisuria sisältää termit polyuria, pollakisuria, virtsaamispakko, nykturia ja lisääntynyt virtsaneritys.
- g Ulkosynnyttimen kandidiaasi sisältää termit ulkosynnyttimen kandidiaasi, ulkosynnyttimen sieni-infektio, vulvovaginiitti, emätiniinfektio, vulviitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.
- h Balaniitti tai balanopostiitti sisältää termit balaniitti, balanopostiitti, *Candida*-peräinen balaniitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.
- i 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 %.
- j Hematokriitin keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,4 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,5 % verrattuna 0,0 % lumelääkkeen käytössä.
- k Kreatiniinipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,8 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 4,0 % verrattuna 1,5 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- l Veren ureatypipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 17,1 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 18,0 % verrattuna 2,7 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- m 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.
- n 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

Volyyimivajeeseen liittyvät haittavaikutukset

Kaikkien volyymivajeeseen liittyneiden haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, 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.

Erityisessä kardiovaskulaaritutkimuksessa, jossa potilaat olivat yleensä iäkkäämpiä ja heillä oli useammin diabeteksen komplikaatioita, volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 2,8 % 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä, 4,6 % 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä ja 1,9 % lumelääkkeen yhteydessä.

Näiden haittavaikutusten riskitekijöiden tutkimiseksi tehtiin kahdeksaan kontrolloituun vaiheen 3 tutkimukseen osallistuneiden potilaiden laajempi yhdistetty analyysi (N = 9 439), 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 kerran vuorokaudessa yhteydessä 3,2 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 8,8 % ja verrokkiryhmässä 4,7 %. Jos potilaan eGFR oli lähtötilanteessa $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tai CrCl oli $30 - < 60 \text{ ml/min}$, ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 4,8 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 8,1 % ja verrokkiryhmässä 2,6 %. Jos potilaan ikä oli ≥ 75 vuotta, ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran

vuorokaudessa yhteydessä 4,9 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 8,7 % ja verrokkiryhmässä 2,6 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Erityisessä kardiovaskulaaritutkimuksessa ja laajemmassa yhdistetyssä analyysissä volyymivajeeseen liittyneiden haittavaikutusten ja siihen liittyneiden vakavien haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden määrä ei ollut kanagliflotsiinihoidon yhteydessä suurempi.

Hypoglykemia lisälääkehoidossa insuliinin tai insuliinin erityistä 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

Ulkosynnytinten kandidiaasia (vulvovaginiitti ja ulkosynnytinten 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. Ulkosynnytinten kandidiaasia raportoitiin useimmiten neljän ensimmäisen kanagliflotsiinihoitokuukauden aikana. 2,3 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista naispotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Kaikkiaan 0,7 % naispotilaista keskeytti kanagliflotsiinihoidon ulkosynnytinten kandidiaasin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Candida-peräistä balaniittia tai balanopostiittia raportoitiin 4,2 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista miespotilaista ja 3,7 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista miespotilaista verrattuna 0,6 %:iin lumelääkettä saaneista miespotilaista. 0,9 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista miespotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Kaikkiaan 0,5 % miespotilaista keskeytti kanagliflotsiinihoidon *Candida*-peräisen balaniitin tai balanopostiitin vuoksi. Fimoosia raportoitiin harvinaisina tapauksina, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus (ks. kohta 4.4).

Virtsatieinfektiot

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. Tavanomainen hoito tehosi tutkittavan jatkaessa kanagliflotsiinihoitoa.

Luunmurtumat

Kardiovaskulaaritutkimuksessa 4 327 potilaalla, joilla tiedettiin olevan sydän- ja verisuonitauti tai sen suuri riski, luunmurtumien ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,6 per 100 potilasvuotta, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,6 per 100 potilasvuotta ja lumehoitoa saaneilla 1,1 per 100 potilasvuotta. Epäsuhta murtumissa todettiin hoidon alussa ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana. Muissa kanagliflotsiinitutkimuksissa tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka muodostivat noin 5 800 potilaan yleisen diabetespotilasjoukon, luunmurtumariskissä ei havaittu eroja verrokkeihin verrattuna. Kanagliflotsiini ei vaikuttanut 104 viikon hoidon jälkeen haitallisesti luuntiheyteen.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäiden potilaiden turvallisuusprofiili oli kahdeksan lumekontrolloidun ja aktiivisella aineella kontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä yleensä yhdenmukainen nuorempien potilaiden

turvallisuusprofiilin kanssa. Volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (kuten asentoahuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) ilmaantuvuus oli ≥ 75 -vuotiailla suurempi, kun ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneilla 4,9 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneilla 8,7 % ja vertailuryhmässä 2,6 %. 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla raportoitiin eGFR-arvon pienenemistä (-3,6 % ja -5,2 %) verrattuna vertailuryhmään (-3,0 %) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Metformiini

Taulukossa 2 esitetään elinjärjestelmittäin ja esiintymisluokittain sellaiset haittavaikutukset metformiinia monoterapiana saaneilla potilailla, joita ei havaittu kanagliflotsiinia saaneilla potilailla. Esiintymisluokat perustuvat metformiinin valmisteyhteenvedossa esitettyihin tietoihin.

Taulukko 2: Metformiinin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset

<i>Elinjärjestelmä</i>	Haittavaikutus
<i>Esiintyvyys</i>	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
hyvin harvinainen	Maitohappoasidoosi, B ₁₂ -vitamiinin puutos ^a
<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 Pitkäkestoiseen metformiinihoitoon on liittynyt heikentynyttä B₁₂-vitamiinin imeytymistä, mikä saattaa hyvin harvoissa tapauksissa johtaa huomattavaan B₁₂-vitamiinin puutokseen (esim. megaloblastinen anemia).

^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 tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kanagliflotsiini

Terveille tutkittaville annetut enimmillään 1600 mg:n kanagliflotsiinikerta-annokset ja tyypin 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 lääkarinhoitoa vaativa tila, joka on hoidettava sairaalassa. Tehokkain hoitomenetelmä on poistaa laktaatti ja metformiini elimistöstä hemodialyysin avulla.

Hoito

Vokanamet-yliliannoksen yhteydessä kannattaa ryhtyä tavanomaisiin elintoimintoihin 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, oraalisten 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 solunottoa 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 %).

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Yhteensä 10 285 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, jotka osallistuivat yhdeksään kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun valmisteen tehoa ja turvallisuutta selvittäneeseen kliniseen tutkimukseen, tutkittiin kanagliflotsiinin tehoa veren glukoositasapainoon. Tässä potilasjoukossa on mukana 5 151 kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saanutta potilasta. Kanagliflotsiinia saaneiden potilaiden rotujakauma oli 72 % valkoihoisia, 16 % aasialaisia, 4 % mustaihoisia ja 8 % muita ryhmiä. 16 % potilaista oli hispaanoja. Noin 58 % potilaista oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 59,6 vuotta (vaihteluväli 21 vuotta – 96 vuotta), ja 3 082 potilasta oli iältään ≥ 65 vuotta ja 510 oli iältään ≥ 75 vuotta. Painoindeksi (BMI) oli 58 %:lla potilaista ≥ 30 kg/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 3). 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.

Taulukko 3: 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

^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).

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 4 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 4: 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 5). 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 5: 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 $p < 0,001$.

Erityispotilasryhmät

Kahdessa erityispotilasryhmillä tehdyssä tutkimuksessa (iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on kardiovaskulaaritauti tai suuri kardiovaskulaaritaudin riski) kanagliflotsiini lisättiin potilaan diabeteksen kyseisenä ajankohtana hallinnassa pitäneeseen hoitoon (ruokavalio, monoterapia tai yhdistelmähoito).

Iäkkäät potilaat

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 riittävässä hoitotasapainossa senhetkellä 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).

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 ateriala 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. Trabekkel- ja kortikaalialueilla ei todettu merkityksellistä luuntiheyden muutosta.

Kardiovaskulaarinen turvallisuus

Vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa tehtiin 9 632 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla todetuista merkittävistä kardiovaskulaaritapahtumista ennakolta määritelty meta-analyysi, missä oli mukana 4 327 kardiovaskulaaritautia sairastavaa tai suuren kardiovaskulaaririskin potilasta (44,9 %), jotka osallistuivat meneillään olevaan kardiovaskulaaritutkimukseen. Yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman riskitehtävien suhde (hazard ratio, HR) (aika tapahtumaan, joita olivat kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton aivohalvaus, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja sairaalahoitoa vaativa epästabiili angina pectoris) kanagliflotsiinihoidossa (kummankin annoksen yhdistelmä) verrattuna aktiivisen ja lumevertailuvalmisteen yhdistelmään oli 0,91 (95 %:n CI: 0,68; 1,22), joten suurentuneesta kardiovaskulaaririskistä kanagliflotsiinin käytössä vertailuvalmisteisiin verrattuna ei ollut näyttöä. Kerran vuorokaudessa otettujen 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten riskitehtävien suhde oli samankaltainen.

Verenpaine

Neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun tutkimuksen (N = 2 313) analyysissä 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannokset kerran vuorokaudessa 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 kerran vuorokaudessa -2,1 mmHg ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla kerran vuorokaudessa -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 kerran vuorokaudessa käytettäessä ja -2,56 % kanagliflotsiinin 300 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa käytettäessä.

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 metformiiniyryhmässä (29,8 tapausta/1000 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: metformiiniyryhmä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta, $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiiniyryhmä 13,5 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 20,6 tapausta/1000 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/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 18 tapausta/1000 potilasvuotta ($p = 0,01$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Vokanamet-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien tyypin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

VOKANAMET

Terveillä tutkittavilla tehty bioekvivalenssitutkimukset osoittivat, että Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg ja 150 mg/1000 mg yhdistelmätabletit ovat bioekvivalentteja erillisinä tabletteina kanagliflotsiinia ja metformiinia vastaavina annoksina sisältävän yhdistelmähoidon kanssa.

Vokanamet 150 mg/1000 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 suurenivat 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 plasmassa toistettujen 100 mg:n ja 300 mg:n annosten jälkeen enimmillään 36 %.

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Kanagliflotsiinin keskimääräinen vakaa tilan jakautumistilavuus (V_d) terveille tutkittaville laskimoon annetun kertainfuusion jälkeen oli 119 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 terapeutisia 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 [¹⁴C]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 vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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 (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 tutkittavaa, joilla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 50 ml/min – < 80 ml/min), 8 tutkittavaa, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30 ml/min – < 50 ml/min), ja 8 tutkittavaa, joilla oli vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa (CrCl < 30 ml/min), sekä 8 tutkittavaa, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saivat hemodialyysihoidoa.

Kanagliflotsiinin $C_{\max}$ oli hieman suurentunut lievää (13 %), keskivaikeaa (29 %) ja vaikea-asteista (29 %) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, mutta ei hemodialyysihoidoa 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 munuaistautia sairastavilla ja terveillä tutkittavilla.

Kanagliflotsiinin poistuu elimistöstä hemodialyysissä vain hyvin vähäisessä määrin.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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.

Läkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat

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

Pediatriset potilaat

Kanagliflotsiinin farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu pediatriassa potilailla.

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. Kanagliflotsiiniäntistuksen 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 meformiinihydrokloriditabledista 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: pediatristen potilaiden farmakokineettisen profiilin on osoitettu olevan 500 mg:n metformiinihydrokloridikerta-annoksen jälkeen samankaltainen kuin terveillä aikuisilla on havaittu.

Moniannostutkimus: Tiedot rajoittuvat yhteen tutkimukseen. Pediatrisille 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 geenitoksisuutta 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 laktaatiopäivään 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 1 päivään 90 saakka saaneilla nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu lisääntynyttä herkkyyttä 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 0,6 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 kliinisiä 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 300/2000 mg), vaikutukset olivat voimakkaampia verrattuna metformiinin käyttöön yksinään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

150 mg/850 mg:
Makrogoli (3350)
Polyvinyylialkoholi
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 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.

180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vokanamet 150 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia, joka vastaa 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 1000 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Tabletti on purppuranvärinen, kapselinmuotoinen, pituudeltaan 22 mm, lääkeaineen heti vapauttava, kalvopäällysteinen, ja sen toisella puolella on merkintä ”CM” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”611”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vokanamet on tarkoitettu vähintään 18 vuoden ikäisten aikuisten tyyppin 2 diabeteksen hoitoon ruokavalion ja liikunnan lisänä veren glukoositasapainon parantamiseen

- jos potilaan diabetes ei ole riittävässä hoitotasapainossa hänen suurimmalla sietämällään metformiiniannoksella yksistään käytettynä
- jos potilas käyttää suurinta sietämäänsä metformiiniannosta yhdessä muun veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden, kuten insuliinin, kanssa eikä riittävää veren glukoositasapainoa ole tällä hoidolla saavutettu (ks. kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1 saatavissa olevat tiedot eri lisähoidoista)
- jos potilas käyttää jo ennestään kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää erillisinä tabletteina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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 annostitratusta (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 (≥ 65 -vuotiaat) 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 vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaan arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) on $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tai kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on $60 \text{ ml/min} - < 90 \text{ ml/min}$, annosta ei tarvitse muuttaa.

Vokanamet-hoitoa ei saa valmisteen vaikuttavana aineena sisältämän metformiinin vuoksi antaa potilaille, joilla on keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ tai $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vokanamet-hoitoa ei valmisteen vaikuttavana aineena sisältämän metformiinin vuoksi suositella 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 pian ole jo aika ottaa seuraava annos. Tällöin potilaan pitää jättää unohtunut annos ottamatta ja ottaa lääke seuraavana tavanomaisena ottamisajankohtana.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Diabeettinen ketoasidoosi, diabeettinen prekooma.
- Keskivaikea ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (potilaan eGFR < 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl < 60 ml/min), (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

Yleistä

Vokanametia ei ole tutkittu tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla eikä sitä siksi suositella tälle potilasryhmälle.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on harvinainen, mutta vakava (suuri kuolleisuus, jos tilaa ei heti hoideta), metabolinen komplikaatio, jota voi esiintyä metformiinin elimistöön kertymisen seurauksena. Metformiinia käyttäneillä potilailla raportoiduissa tapauksissa maitohappoasidoosia on esiintynyt pääasiassa diabeetikoilla, joilla on merkittävää munuaisten vajaatoimintaa. Maitohappoasidoosin ilmaantuvuutta voidaan ja pitää vähentää tutkimalla myös muut siihen liittyvät riskitekijät, kuten heikossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkäkestoinen paasto, runsas alkoholin käyttö, maksan vajaatoiminta ja muut mahdolliset tilat, joihin liittyy hypoksiaa.

Diagnosointi

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

Tätä voi seurata asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, hypotermia ja kooma. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt veren pH, plasman laktaattipitoisuus yli 5 mmol/l ja suurentunut anionivaje ja laktaatti-pyruvaattisuhde. Jos metabolista asidoosia epäillään, lääkehoito pitää lopettaa ja potilas on heti toimitettava sairaalahoitoon (ks. kohta 4.9). Lääkärin on kerrottava potilaalle maitohappoasidoosin riskistä ja oireista.

Munuaisten toiminta

Koska metformiini erittyy munuaisten kautta ja metformiinin kertyminen elimistöön voi aiheuttaa maitohappoasidoosia, eGFR tai kreatiniinipuhdistuma pitää määrittää ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen

- vähintään vuosittain, jos potilaan munuaisten toiminta on normaali
- vähintään kahdesta neljään kertaan vuodessa, jos potilaan eGFR (kreatiniinipuhdistuma) on normaaliarvojen alarajalla ja jos potilas on iäkäs.

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.

Jodia sisältävien varjoaineiden antaminen

Jodia sisältävien varjoaineiden antaminen laskimoon radiologista tutkimusta varten voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa. Tämä saattaa aiheuttaa metformiinin kertymistä elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Vokanamet-hoito pitää lopettaa ennen tutkimuksen tekemistä tai sen yhteydessä ja hoitoa saa jatkaa 48 tunnin kuluttua tutkimuksen tekemisestä ja vasta, kun munuaisten toiminta on tutkittu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 4.5).

Leikkaukset

Koska Vokanamet sisältää metformiinia, hoito on lopetettava 48 tuntia ennen suunniteltua yleisanestesiassa, spinaali- tai periduraalipuudutuksessa tehtävää leikkausta. Hoitoa voidaan jatkaa aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksen jälkeen tai potilaan kyetessä jälleen syömään ja vain jos munuaisten toiminnan varmistettu olevan normaali.

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, 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 kehoitettava 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, laboratoriokokeet, 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 kliinisissä tutkimuksissa ja valmistajien markkinoille tulon jälkeen raportoitu harvinaisina tapauksina diabeettista ketoasidoosia. Osa tapauksista on ollut hengenvaarallisia. 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 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 suuren leikkauksen tai vakavan akuutin sairauden vuoksi, hoito pitää keskeyttää. Vokanamet-hoidon voi kummassakin tapauksessa aloittaa uudelleen, kun potilaan tila on saatu vakaaksi.

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

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 tunnistetaan 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.

Kohonnut hematokriitti

Kanagliflotsiinihoidon yhteydessä on havaittu kohonneita hematokriittiarvoja (ks. kohta 4.8), joten potilaan hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos hematokriitti on jo ennestään koholla.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäillä 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. asentoaiheisen hypotension, ortostaattisen hypotension) esiintyvyyden on raportoitu olevan suurempi. Tällä potilasryhmällä raportoitiin lisäksi huomattavammin pienentyneitä eGFR-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, ulkosynnyntien 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. Fimoosia raportoitiin harvinaisina tapauksina, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus. Suurin osa sukupuolielinten sieni-infektioista hoidettiin paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä, joko resepti- tai itsehoitovalmisteilla, ja Vokanamet-hoitoa jatkettiin tänä aikana.

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 valmisteeseen vaikutusmekanismin vuoksi.

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, karbamatsepiini, ritonaviiri, efavirensi) saattavat pienentää kanagliflotsiinaltistusta. Kun kanagliflotsiinia annettiin yhdessä rifampisiinin (monien aktiivisten kuljettajien ja lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktorin) kanssa, kanagliflotsiinin systeemisen altistuksen (pitoisuus–pinta-alakäyrä, AUC) havaittiin vähentyneen 51 % ja huippupitoisuuden (C_{max}) pienentyneen 28 %. Kanagliflotsiinaltistuksen tällainen pieneneminen 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 välttämätöntä käyttää 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, tiukempi veren glukoosipitoisuuden kontrolli on tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kolestyramiini saattaa pienentää kanagliflotsiinialtistusta. 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.

Dabigatraani

Kanagliflotsiinin (heikko P-gp:n estäjä) samanaikaisen käytön vaikutusta dabigatraanietekсилаattiin (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.

Lääkkeistä aiheutuvat häiriöt laboratoriokokeissa

1,5-AG-määrittäminen

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

METFORMIINI

Yhdistelmät, joita ei suositella

Alkoholi

Vokanamet-valmisteen vaikuttava aine metformiini suurentaa maitohappoasidoosin riskiä akuutin alkoholimyrkytyksen yhteydessä (etenkin, jos potilas on paastonnut, aliravittu tai hänellä on maksan vajaatoimintaa) (ks. kohta 4.4). Alkoholin käyttöä ja alkoholia sisältäviä lääkevalmisteita pitää välttää.

Jodia sisältävät varjoaineet

Jodia sisältävien varjoaineiden antaminen laskimoon radiologisia tutkimuksia varten saattaa aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, mistä seuraa metformiinin kertymistä elimistöön ja maitohappoasidoosin riski. Vokanamet-hoito pitää siksi lopettaa ennen tutkimuksen tekemistä tai sen yhteydessä ja sitä saa jatkaa 48 tunnin kuluttua tutkimuksen tekemisestä ja vasta, kun munuaisten toiminta on tutkittu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 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).

Varovaisuutta edellyttävät lääkeyhdistelmät

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 koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

KANAGLIFLOTSIINI

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kanagliflotsiinin turvallisuutta selvitettiin 10 285 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, missä on mukana 5 151 kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saanutta potilasta. 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, ulkosynnytinten kandidiaasi, virtsatieinfektio ja polyuria tai pollakisuria (eli tiheä virtsaamistarve). Hoidon lopettamiseen $\geq 0,5$ %:lla kaikista kanagliflotsiinihoitoa näissä tutkimuksissa saaneista potilaista johtaneita haittavaikutuksia olivat ulkosynnytinten 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 1) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutustiedot perustuvat edellä kuvattujen neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun tutkimuksen (n = 2 313) 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 1: Haittavaikutukset lumekontrolloiduissa tutkimuksissa^a ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeen

<i>Elinjärjestelmä</i> Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
hyvin yleinen	Hypoglykemia yhdistelmähoidossa insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa
melko harvinainen	Elimistön kuivuminen*
harvinainen	Diabeettinen ketoasidoosi**

Hermosto	
melko harvinainen	Asentohuimaus*, synkopee*
Verisuonisto	
melko harvinainen	Hypotensio*, ortostaattinen hypotensio*
Ruoansulatuselimistö	
yleinen	Ummetus, jano ^b , pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudος	
melko harvinainen	Ihottuma ^c , nokkosihottuma
tuntematon	Angioedeema ^d
Luusto, lihakset ja sidekudos	
melko harvinainen	Luunmurtumat ^e
Munuaiset ja virtsatiet	
yleinen	Polyuria tai pollakisuria ^f , virtsatieinfektio (valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pyelonefriittiä ja urosepsistä)
melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta (lähinnä volyymivajeen yhteydessä)
Sukupuolielimet ja rinnat	
hyvin yleinen	Ulkosynnytinten kandidiaasi **, g
yleinen	Balaniitti tai balanopostiitti **, h
Tutkimukset	
yleinen	Dyslipidemia ⁱ , suurentunut hematokriitti **, j
melko harvinainen	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus **, k, suurentunut veren ureapitoisuus **, l, suurentunut veren kaliumpitoisuus **, m, suurentunut veren fosfaattipitoisuus ⁿ

-
- * Liittyy volyymivajeeseen, ks. kohta 4.4.
- ** Ks. kohta 4.4.
- a Yksittäisten pivotaalitutkimusten (sisältää keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, iäkkäämmillä potilailla [≥ 55 -vuotiaista ≤ 80 -vuotiaisiin], suurentuneen kardiovaskulaarisen riskin potilailla tehdyt tutkimukset) turvallisuustietoprofiilit olivat yleensä yhdenmukaiset tässä taulukossa esitettyjen todettujen haittavaikutusten kanssa.
- b Jano sisältää termit jano, suun kuivuminen ja polydipsia.
- c Ihottuma sisältää termit erytematoottinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma ja rakkulainen ihottuma.
- d Perustuu kanagliflotsiinin markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.
- e Luunmurtumia raportoitiin 0,7 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista ja 0,6 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneista potilaista verrattuna 0,3 %:iin lumehoitoa saaneista. Ks. lisätietoja kohdasta Luunmurtumat.
- f Polyuria tai pollakisuria sisältää termit polyuria, pollakisuria, virtsaamispakko, nykturia ja lisääntynyt virtsaneritys.
- g Ulkosynnyttimen kandidiaasi sisältää termit ulkosynnyttimen kandidiaasi, ulkosynnyttimen sieni-infektio, vulvovaginiitti, emätininfektio, vulviitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.
- h Balaniitti tai balanopostiitti sisältää termit balaniitti, balanopostiitti, *Candida*-peräinen balaniitti ja sukupuolielinten sieni-infektio.
- i 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 %.
- j Hematokriitin keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,4 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,5 % verrattuna 0,0 % lumelääkkeen käytössä.
- k Kreatiniinipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 2,8 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 4,0 % verrattuna 1,5 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- l Veren ureatypipitoisuuden prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 17,1 % ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla 18,0 % verrattuna 2,7 %:iin lumelääkkeen käytössä.
- m 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.
- n 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

Volyyimivajeeseen liittyvät haittavaikutukset

Kaikkien volyymivajeeseen liittyneiden haittavaikutusten (esim. asentohuimauksen, ortostaattisen hypotension, 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.

Erityisessä kardiovaskulaaritutkimuksessa, jossa potilaat olivat yleensä iäkkäämpiä ja heillä oli useammin diabeteksen komplikaatioita, volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 2,8 % 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä, 4,6 % 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä ja 1,9 % lumelääkkeen yhteydessä.

Näiden haittavaikutusten riskitekijöiden tutkimiseksi tehtiin kahdeksaan kontrolloituun vaiheen 3 tutkimukseen osallistuneiden potilaiden laajempi yhdistetty analyysi (N = 9 439), 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 kerran vuorokaudessa yhteydessä 3,2 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 8,8 % ja verrokkiryhmässä 4,7 %. Jos potilaan eGFR oli lähtötilanteessa $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tai CrCl oli $30 - < 60 \text{ ml/min}$, ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 4,8 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 8,1 % ja verrokkiryhmässä 2,6 %. Jos potilaan ikä oli ≥ 75 vuotta, ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran

vuorokaudessa yhteydessä 4,9 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten kerran vuorokaudessa yhteydessä 8,7 % ja verrokkiryhmässä 2,6 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Erityisessä kardiovaskulaaritutkimuksessa ja laajemmassa yhdistetyssä analyysissä volyymivajeeseen liittyneiden haittavaikutusten ja siihen liittyneiden vakavien haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden määrä ei ollut kanagliflotsiinihoidon yhteydessä suurempi.

Hypoglykemia lisälääkehoidossa insuliinin tai insuliinin erityistä 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

Ulkosynnytinten kandidiaasia (vulvovaginiitti ja ulkosynnytinten 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. Ulkosynnytinten kandidiaasia raportoitiin useimmiten neljän ensimmäisen kanagliflotsiinihoitokuukauden aikana. 2,3 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista naispotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Kaikkiaan 0,7 % naispotilaista keskeytti kanagliflotsiinihoidon ulkosynnytinten kandidiaasin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Candida-peräistä balaniittia tai balanopostiittia raportoitiin 4,2 %:lla 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista miespotilaista ja 3,7 %:lla 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneista miespotilaista verrattuna 0,6 %:iin lumelääkettä saaneista miespotilaista. 0,9 %:lla kanagliflotsiinihoitoa saaneista miespotilaista esiintyi useampi kuin yksi infektio. Kaikkiaan 0,5 % miespotilaista keskeytti kanagliflotsiinihoidon *Candida*-peräisen balaniitin tai balanopostiitin vuoksi. Fimoosia raportoitiin harvinaisina tapauksina, ja joissakin tapauksissa tehtiin ympärileikkaus (ks. kohta 4.4).

Virtsatieinfektiot

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. Tavanomainen hoito tehosi tutkittavan jatkaessa kanagliflotsiinihoitoa.

Luunmurtumat

Kardiovaskulaaritutkimuksessa 4 327 potilaalla, joilla tiedettiin olevan sydän- ja verisuonitauti tai sen suuri riski, luunmurtumien ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,6 per 100 potilasvuotta, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia saaneilla 1,6 per 100 potilasvuotta ja lumehoitoa saaneilla 1,1 per 100 potilasvuotta. Epäsuhta murtumissa todettiin hoidon alussa ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana. Muissa kanagliflotsiinitutkimuksissa tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka muodostivat noin 5 800 potilaan yleisen diabetespotilasjoukon, luunmurtumariskissä ei havaittu eroja verrokkeihin verrattuna. Kanagliflotsiini ei vaikuttanut 104 viikon hoidon jälkeen haitallisesti luuntiheyteen.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäiden potilaiden turvallisuusprofiili oli kahdeksan lumekontrolloidun ja aktiivisella aineella kontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä yleensä yhdenmukainen nuorempien potilaiden

turvallisuusprofiilin kanssa. Volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten (kuten asentoahuimauksen, ortostaattisen hypotension, hypotension) ilmaantuvuus oli $\geq$ 75-vuotiailla suurempi, kun ilmaantuvuus oli 100 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneilla 4,9 %, 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksia kerran vuorokaudessa saaneilla 8,7 % ja vertailuryhmässä 2,6 %. 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla raportoitiin eGFR-arvon pienenemistä (-3,6 % ja -5,2 %) verrattuna vertailuryhmään (-3,0 %) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Metformiini

Taulukossa 2 esitetään elinjärjestelmittäin ja esiintymisluokittain sellaiset haittavaikutukset metformiinia monoterapiana saaneilla potilailla, joita ei havaittu kanagliflotsiinia saaneilla potilailla. Esiintymisluokat perustuvat metformiinin valmisteyhteenvedossa esitettyihin tietoihin.

Taulukko 2: Metformiinin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset

<i>Elinjärjestelmä</i>	Haittavaikutus
<i>Esiintyvyys</i>	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
hyvin harvinainen	Maitohappoasidoosi, B ₁₂ -vitamiinin puutos ^a
<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 Pitkäkestoiseen metformiinihoitoon on liittynyt heikentyntä B₁₂-vitamiinin imeytymistä, mikä saattaa hyvin harvoissa tapauksissa johtaa huomattavaan B₁₂-vitamiinin puutokseen (esim. megaloblastinen anemia).

^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 tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kanagliflotsiini

Terveille tutkittaville annetut enimmillään 1600 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 lääkärintoimintaa vaativa tila, joka on hoidettava sairaalassa. Tehokkain hoitomenetelmä on poistaa laktaatti ja metformiini elimistöstä hemodialyysin avulla.

Hoito

Vokanamet-yliliannoksen yhteydessä kannattaa ryhtyä tavanomaisiin elintoimintoihin 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, oraalisten 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 solunottoa 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 %).

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Yhteensä 10 285 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, jotka osallistuivat yhdeksään kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun valmisteen tehoa ja turvallisuutta selvittäneeseen kliniseen tutkimukseen, tutkittiin kanagliflotsiinin tehoa veren glukoositasapainoon. Tässä potilasjoukossa on mukana 5 151 kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää saanutta potilasta. Kanagliflotsiinia saaneiden potilaiden rotujakauma oli 72 % valkoihoisia, 16 % aasialaisia, 4 % mustaihoisia ja 8 % muita ryhmiä. 16 % potilaista oli hispaanoja. Noin 58 % potilaista oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 59,6 vuotta (vaihteluväli 21 vuotta – 96 vuotta), ja 3 082 potilasta oli iältään ≥ 65 vuotta ja 510 oli iältään ≥ 75 vuotta. Painoindeksi (BMI) oli 58 %:lla potilaista ≥ 30 kg/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 3). 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.

Taulukko 3: 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

^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).

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 pioglitatsonin 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 4 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 4: 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 5). 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 5: 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 $p < 0,001$.

Erityispotilasryhmät

Kahdessa erityispotilasryhmillä tehdyssä tutkimuksessa (iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on kardiovaskulaaritauti tai suuri kardiovaskulaaritaudin riski) kanagliflotsiini lisättiin potilaan diabeteksen kyseisenä ajankohtana hallinnassa pitäneeseen hoitoon (ruokavalio, monoterapia tai yhdistelmähoito).

Iäkkäät potilaat

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 riittävässä hoitotasapainossa senhetkellä 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).

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. Trabekkel- ja kortikaalialueilla ei todettu merkityksellistä luuntiheyden muutosta.

Kardiovaskulaarinen turvallisuus

Vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa tehtiin 9 632 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla todetuista merkittävistä kardiovaskulaaritapahtumista ennakolta määritelty meta-analyysi, missä oli mukana 4 327 kardiovaskulaaritautia sairastavaa tai suuren kardiovaskulaaririskin potilasta (44,9 %), jotka osallistuivat meneillään olevaan kardiovaskulaaritutkimukseen. Yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman riskitiheyksien suhde (hazard ratio, HR) (aika tapahtumaan, joita olivat kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton aivohalvaus, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja sairaalahoitoa vaativa epästabiili angina pectoris) kanagliflotsiinihoidossa (kummankin annoksen yhdistelmä) verrattuna aktiivisen ja lumevertailuvalmisteen yhdistelmään oli 0,91 (95 %:n CI: 0,68; 1,22), joten suurentuneesta kardiovaskulaaririskistä kanagliflotsiinin käytössä vertailuvalmisteisiin verrattuna ei ollut näyttöä. Kerran vuorokaudessa otettujen 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannosten riskitiheyksien suhde oli samankaltainen.

Verenpaine

Neljän 26 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun tutkimuksen (N = 2 313) analyysissä 100 mg:n ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannokset kerran vuorokaudessa 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 kerran vuorokaudessa -2,1 mmHg ja 300 mg:n kanagliflotsiiniannoksilla kerran vuorokaudessa -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 kerran vuorokaudessa käytettäessä ja -2,56 % kanagliflotsiinin 300 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa käytettäessä.

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 analyysi osoitti

- kaikkien diabetekseen liittyvien absoluuttisten riskien merkittävää vähenemistä metformiiniyryhmässä (29,8 tapausta/1000 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: metformiiniyryhmä 7,5 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 12,7 tapausta/1000 potilasvuotta, $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkittävä väheneminen: metformiiniyryhmä 13,5 tapausta/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 20,6 tapausta/1000 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/1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 18 tapausta/1000 potilasvuotta ($p = 0,01$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Vokanamet-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien tyypin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

VOKANAMET

Terveillä tutkittavilla tehty bioekvivalenssitutkimukset osoittivat, että Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg ja 150 mg/1000 mg yhdistelmätabletit ovat bioekvivalentteja erillisinä tabletteina kanagliflotsiinia ja metformiinia vastaavina annoksina sisältävän yhdistelmähoidon kanssa.

Vokanamet 150 mg/1000 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 suurenivat suhteessa annokseen annoksilla 50 mg – 300 mg. Näennäinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) (esitystapana keskiarvo $\pm$ keskiarvokäyrä) 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 kanagliflotsiinkerta-annoksen 100 mg – 300 mg vuorokaudessa antamisen jälkeen. Kanagliflotsiinin farmakokinetiikka ei ole aikariippuvainen, ja siitä kumuloitui plasmassa toistettujen 100 mg:n ja 300 mg:n annosten jälkeen enimmillään 36 %.

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Kanagliflotsiinin keskimääräinen vakaa tilan jakautumistilavuus (V_d) terveille tutkittaville laskimoon annetun kertainfuusion jälkeen oli 119 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 terapeutisia 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 [¹⁴C]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.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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 (CrCl ≥ 80 ml/min), 8 tutkittavaa, joilla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 50 ml/min – < 80 ml/min), 8 tutkittavaa, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30 ml/min – < 50 ml/min), ja 8 tutkittavaa, joilla oli vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa (CrCl < 30 ml/min), sekä 8 tutkittavaa, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saivat hemodialyysihoidoa.

Kanagliflotsiinin $C_{\max}$ oli hieman suurentunut lievää (13 %), keskivaikeaa (29 %) ja vaikea-asteista (29 %) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, mutta ei hemodialyysihoidoa 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 munuaistautia sairastavilla ja terveillä tutkittavilla.

Kanagliflotsiinin poistuu elimistöstä hemodialyysissä vain hyvin vähäisessä määrin.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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.

Läkkäät (> 65-vuotiaat) potilaat

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

Pediatriset potilaat

Kanagliflotsiinin farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu pediatriassa potilailla.

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. Kanagliflotsiinalistuksen 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 meformiinihydrokloriditabletista 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: pediatristen potilaiden farmakokineettisen profiilin on osoitettu olevan 500 mg:n metformiinihydrokloridikerta-annoksen jälkeen samankaltainen kuin terveillä aikuisilla on havaittu.

Moniannostutkimus: Tiedot rajoittuvat yhteen tutkimukseen. Pediatrisille 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 geenitoksisuutta 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 laktaatiopäivään 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 kanagliflotsiinialtistukseen nähden). Emoon kohdistunut toksisuus rajoittui painokehityksen heikentymiseen.

Kanagliflotsiinia syntymän jälkeen päivästä 1 päivään 90 saakka saaneilla nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu lisääntynyttä herkkyyttä 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 0,6 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 kliinisiä 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 300/2000 mg), vaikutukset olivat voimakkaampia verrattuna metformiinin käyttöön yksinään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

150 mg/1000 mg:
Makrogoli (3350)
Polyvinyylialkoholi
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 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.

180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://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**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

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/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
kanagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 1000 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 1000 mg metformiinihydrokloridia.

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

20 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, 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. MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1000 mg

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
kanagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 1000 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 1000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ETIKETTI (monipakkaus)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
kanagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 50 mg kanagliflotsiinia, sekä 1000 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 850 mg metformiinihydrokloridia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kanagliflotsiinihemihydraattia vastaten 150 mg kanagliflotsiinia, sekä 1000 mg metformiinihydrokloridia.

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

Monipakkaus: 180 (3 pakkausta, joissa 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/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tablettia)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tablettia)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tablettia)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vokanamet 150 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

kanagliflotsiini/metformiinihydrokloridi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. 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 Vokanametia
3. Miten Vokanametia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vokanametin 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).

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. Vokanametia 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 Vokanametia

Älä ota Vokanamet-tabletteja

- jos olet allerginen kanagliflotsiinille, metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on munuaisten tai maksan toimintahäiriöitä
- 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 diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, jolloin verensokeripitoisuus on korkea ja johon liittyy nopeaa laihtumista sekä pahoinvointia tai oksentelua)
- 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

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä ja hoidon aikana

- miten voit ehkäistä elimistön kuivumistilan
- jos sinulla on tyypin 1 diabetes (elimistösi ei tuota insuliinia). Vokanametia 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, ota yhteyttä lääkäriin tai mene heti lähimpään sairaalaan. Nämä saattavat olla diabeettisen ketoasidoosin oireita. Diabeettinen ketoasidoosi on 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 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”.

Munuaisten toiminta

Munuaisten toiminta tarkistetaan verikokeella ennen hoidon aloittamista tällä lääkkeellä sekä hoidon aikana.

Tarkkaile haittavaikutuksia

Maitohappoasidoosi on kiireellistä lääkärinhoitoa vaativa tila, joka on hoidettava sairaalassa.

Jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita, kuten pahoinvointia tai oksentelua, mahakipua, voimakasta heikotusta, lihaskramppeja, selittämätöntä laihtumista, nopea hengitys tai viluisuutta tai epämiellyttäviä tuntemuksia, **lopetta Vokanamet-hoito heti ja ota yhteyttä lääkäriin tai mene heti lähimpään sairaalaan.** Ks. kohta 4.

Leikkaukset ja röntgenkuvaus

Kerro lääkärille, että käytät Vokanametia, jos sinulle suunnitellaan

- nukutuksessa tai spinaali- tai periduraalipuudutuksessa tehtävää leikkausta. Vokanamet-hoito saattaa olla tarpeen lopettaa muutamaa päivää ennen leikkausta ja muutamaksi päiväksi leikkauksen jälkeen.
- röntgenkuvausta, jossa sinulle annetaan varjoainetta pistoksena. Sinun on lopetettava Vokanamet-hoito ennen röntgenkuvausta tai sen yhteydessä ja vähintään kahdeksi päiväksi sen

jälkeen. Munuaistesi toiminta pitää tutkia ennen kuin voit taas jatkaa Vokanamet-tablettien ottamista.

Lääkäri päättää, tarvitsetko muuta hoitoa verensokeripitoisuuden pitämiseksi hallinnassa sinä aikana, kun et ota Vokanametia. 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

Vokanametia ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Vokanamet

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.

Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- insuliinia tai sulfonyyliureaa (esim. glimepiridiä tai glipitsidiä) diabeteksen hoitoon, sillä lääkäri saattaa päättää pienentää annostasi, jotta voidaan välttää veren sokeripitoisuuden liiallinen pieneneminen (hypoglykemia)
- verenpaineen alentamiseen käytettäviä lääkkeitä (verenpainelääkkeitä), kuten nesteenoistolääkkeitä (joita käytetään poistamaan liiallista nestettä kehosta ja kutsutaan diureeteiksi), koska tämä lääke voi myös alentaa verenpainetta poistamalla kehosta liiallista nestettä. Liian suuren nestemäärän poistumisen mahdolliset oireet on lueteltu kohdassa 4 Haittavaikutukset otsikon ”Elimistön kuivuminen” alla.
- mäkikuismaa (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
- karbamatsiiniä, fenytoiinia tai fenobarbitaalia (kouristuskohotausten hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- efavirensiä tai ritonaviiria (HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke)
- rifampisiiniä (tuberkuloosin hoitoon käytettävä antibiootti)
- kolestyramiiniä (veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen käytettävä lääke), ks. kohta 3 ”Tämän lääkkeen ottaminen”
- digoksiiniä tai digitoksiiniä (tiettyjen sydämen toimintahäiriöiden hoitoon käytettävä lääke). Veren digoksiini- tai digitoksiinipitoisuus saattaa olla tarpeen tarkistaa, jos näitä lääkkeitä käytetään Vokanamet-tablettien kanssa.
- dabigatrania (verenohennuslääke, joka vähentää veritulppien muodostumisen riskiä)
- alkoholia sisältäviä lääkkeitä. Ks. kohta ”Vokanamet alkoholin kanssa”.
- jodia sisältäviä varjoaineita (röntgenkuvauksen yhteydessä käytettäviä lääkkeitä). Ks. kohta ”Leikkaukset ja röntgenkuvaus”.
- 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.

Vokanamet alkoholin kanssa

Vältä tämän lääkkeen käytön aikana runsasta alkoholin käyttöä tai alkoholia sisältäviä lääkkeitä. Näin siksi, että maitohapon elimistöön kertymisen (maitohappoasidoosin) riski on suurempi, jos käytät liikaa alkoholia. Tämä on todennäköisempää, jos paastoat, olet aliravittu tai sinulla on maksan toimintahäiriöitä. Ks. kohta ”Tarkkaile haittavaikutuksia” ja kohta 4.

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 Vokanametia.

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

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.

Vokanametin 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.

3. Miten Vokanametia 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 ja juo sen yhteydessä vähintään puoli lasillista vettä.
- 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 Vokanametia kuin sinun pitäisi

Jos otat tätä lääkettä enemmän kuin sinun pitäisi, käänny heti lääkärin puoleen.

Jos unohdat ottaa Vokanametia

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

Jos lopetat Vokanamet-tablettien 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 Vokanametin ottaminen ja ota yhteyttä lääkäriin tai mene mahdollisimman pian lähimpään sairaalaan:
Maitohappoasidoosi (hyvin harvinainen, saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:stä)

- liian paljon maitohappoa veressä (maitohappoasidoosi). Tällaista esiintyy useammin potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä. Myös runsas alkoholin käyttö tai pitkäkestoinen paasto saattavat aiheuttaa maitohappoasidoosin.
Maitohappoasidoosin mahdollisia oireita ovat
 - pahoinvointi tai oksentelu
 - mahakipu
 - voimakas heikotus
 - lihaskrampit
 - selittämätön laihtuminen
 - nopea hengitys
 - viluisuus ja huonovointisuus.

Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, lopeta Vokanametin ottaminen ja ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin:

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 sinulla on jokin seuraavista haittavaikutuksista, ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene lähimpään sairaalaan:

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

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

- 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.

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.

Muita haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset

- emättimen hiivainfektio.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- siittimen tai esinahan ihottuma tai punoitus (hiivainfektio)
- virtsatieinfektiot
- 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

- 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).

Tuntematon

- vaikea-asteiset allergiset reaktiot (joita voivat olla kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, mistä saattaa aiheutua hengitys- tai nielemisvaikeuksia).

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)
- hyvin harvinainen: pienentynyt B₁₂-vitamiinin pitoisuus (saattaa aiheuttaa anemiaa eli veren punasolujen vähyyttä), 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-tablettien 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 Vokanametia, jos pakkaus on vaurioitunut tai jos siinä on merkkejä, että se on avattu aiemmin.

Lääkkeitä ei tule 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 50 mg kanagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.
 - Yksi 50 mg/1000 mg tabletti sisältää 50 mg kanagliflotsiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.
 - Yksi 150 mg/850 mg tabletti sisältää 150 mg kanagliflotsiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.
 - Yksi 150 mg/1000 mg tabletti sisältää 150 mg kanagliflotsiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.
- Muut aineet ovat:
 - tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti
 - kalvopäällyste:
 - 50 mg/850 mg tabletit: makrogoli (3350), polyvinyylialkoholi, talkki, titaanidioksidi (E 171), punainen rautaoksidi (E 172) ja musta rautaoksidi (E 172)
 - 50 mg/1000 mg tabletit: makrogoli (3350), polyvinyylialkoholi, talkki, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172) ja punainen rautaoksidi (E 172)
 - 150 mg/850 mg tabletit: makrogoli (3350), polyvinyylialkoholi, talkki, titaanidioksidi (E 171) ja keltainen rautaoksidi (E 172)
 - 150 mg/1000 mg tabletit: makrogoli (3350), polyvinyylialkoholi, talkki, titaanidioksidi (E 171), punainen rautaoksidi (E 172) ja musta rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Vokanamet 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat vaaleanpunaisia, kapselinmuotoisia, pituudeltaan 20 mm, niiden toisella puolella on merkintä "CM" ja vastakkaisella puolella on merkintä "358".
- Vokanamet 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit (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 (tabletit) ovat vaaleankeltaisia, kapselinmuotoisia, pituudeltaan 21 mm, niiden toisella puolella on merkintä ”CM” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”418”.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat purppuranvärisiä, kapselinmuotoisia, pituudeltaan 22 mm, niiden toisella puolella on merkintä ”CM” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”611”.

Vokanametia on saatavana HDPE-purkkeina, joissa on turvasuljin. Kartonkikotelot sisältävät 20, 60 tai 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

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliša 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõdõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

Muut tiedonlähteet

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