VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat, sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat, sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 1.000 mg of metformínhýdróklóríði.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat, sem jafngildir 150 mg af kanaglíflózíni og 850 mg of metformínhýdróklóríði.

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat, sem jafngildir 150 mg af kanaglíflózíni og 1.000 mg of metformínhýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Taflan er bleik, hylkislaga, 20 mm að lengd, filmuhúðuð og merkt með „CM“ á annarri hliðinni og „358“ á hinni hliðinni.

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Taflan er ljós, hylkjalaga, 21 mm að lengd, filmuhúðuð og merkt „CM“ á annarri hliðinni og „551“ á hinni hliðinni.

Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Taflan er ljósgul, hylkjalaga, 21 mm að lengd, filmuhúðuð og merkt „CM“ á annarri hliðinni og „418“ á hinni hliðinni.

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Taflan er fjólublá, hylkjalaga, 22 mm að lengd, filmuhúðuð og merkt „CM“ á annarri hliðinni og „611“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vokanamet er ætlað fullorðnum með sykursýki af tegund 2 sem viðbót við mataræði og líkamsþjálfun:

- hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni einu sér
- í samhliðameðferð með öðrum lyfjum til meðferðar á sykursýki, hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á metformíni og þessum lyfjum
- hjá sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir með samsettri meðferð með kanaglíflózíni og metformíni í sitt hvorri töflunni.

Sjá niðurstöður rannsókna með tilliti til samsettra meðferða, áhrifa á blóðsykursstjórnun og tilvika hjarta- og æðasjúkdóma og þýðið sem rannsakað var í kafla 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði [eGFR] ≥ 90 ml/mín./1,73 m^2)

Meðferðarskammtar til blóðsykurslækkunar með Vokanamet eiga að vera einstaklingsbundnir og byggjast á þeirri meðferðaráætlun sem gildir hjá sjúklingi, virkni og þoli og skal nota ráðlagðan dagskammt sem er 100 mg eða 300 mg af kanaglíflózíni og ekki stærri en ráðlagðan hámarks-dagskammt af metformíni til inntöku.

Hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni

Hjá sjúklingum þar sem ekki næst viðunandi stjórn með metformíni einu sér skal upphafsskammtur Vokanamet vera 50 mg af kanaglíflózíni tvisvar sinnum á sólarhring auk skammtsins af metformíni sem þegar er verið að taka eða sem næst viðeigandi meðferðarskammti. Hjá sjúklingum sem þola Vokanamet sem inniheldur 50 mg af kanaglíflózíni og þurfa bætta blóðsykursstjórnun má auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg af kanaglíflózíni tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhliða gjöf kanaglíflózíns og metformíns

Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhliða gjöf kanaglíflózíns og metformíns á að hefja gjöf Vokanamet með sama sólarhringsskammti af kanaglíflózíni og metformíni sem þegar er verið að taka eða sem næst viðeigandi meðferðarskammti af metformíni.

Áður en sjúklingurinn skiptir yfir í Vokanamet þarf að huga að aukningu kanaglíflózíns skammts smám saman (bætt við ákjósanlegan skammt af metformíni).

Hjá sjúklingum sem þola Vokanamet sem inniheldur 50 mg af kanaglíflózíni og þurfa bætta blóðsykursstjórnun má íhuga að auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg af kanaglíflózíni.

Gæta skal varúðar þegar Vokanamet skammtur er aukinn úr 50 mg af kanaglíflózíni í 150 mg hjá sjúklingum ≥ 75 ára, sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða öðrum sjúklingum þar sem aukin þvagmyndun í upphafi af völdum kanaglíflózíns skapar áhættu (sjá kafla 4.4). Áður en meðferð með Vokanamet hefst er ráðlagt að leiðrétta ástand sjúklings þegar vísbendingar eru um skert blóðrúmmál (volume depletion) (sjá kafla 4.4).

Þegar Vokanamet er notað sem viðbótarmeðferð með insúlíni eða insúlín seytingarörva (t.d. súlfónýlúrealyf) þarf hugsanlega minni skammt af insúlíni eða insúlín seytingarörva til að draga úr líkum á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≧65 ára)
Gæta skal varúðar við notkun Vokanamet með hækkandi aldri þar sem metformín er skilið út að hluta um nýru og aldraðir eru líklegri til að hafa skerta nýrnastarfsemi. Nauðsynlegt er að fylgjast reglulega með nýrnastarfsemi til að koma megi í veg fyrir metformintengda mjólkursýrublóðsýringu, einkum hjá öldruðum. Hafa þarf í huga hættuna á blóðrúmmálsskerðingu sem tengist kanaglíflózíni (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi
Vokanamet má ekki nota handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3).

Meta skal áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformín er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftar, t.d. á 3-6 mánaða fresti.

Æskilegt er að skipta daglega hámarksskammtinum af metformíni í 2-3 skammta á dag.

Endurmeta skal þá áhættuþætti sem geta aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4) áður en íhugað er að byrja meðferð með metformíni hjá sjúklingum með eGFR <60 ml/mín./1,73 m^2.

Ef enginn hentugur styrkleiki Vokanamet er í boði skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs í ákveðnum skömmtum (sjá töflu 1).

Tafla 1: Ráðleggingar um skammtaaðlögun

eGFR ml/mín./1,73 m^2	Metformín	Kanaglíflózín
60-89	Hámarksskammtur á dag er 3.000 mg. Hugsanlega þarf að minnka skammta í tengslum við versnandi nýrnastarfsemi.	Hámarksheildarskammtur á dag er 300 mg.
45-59	Hámarksskammtur á dag er 2.000 mg. Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Ekki skal hefja meðferð með kanaglíflózíni. Sjúklingar sem þola kanaglíflózín geta haldið notkun áfram með hámarksheildarskammti á dag 100 mg.
30-44	Hámarksskammtur á dag er 1.000 mg. Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Ekki skal nota kanaglíflózín.

< 30	Ekki má nota metformín.	Kanaglíflózín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi
Vokanamet má ekki nota handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi vegna virka efnisins metformíns (sjá kafla 4.3 og 5.2). Engin klínísk reynsla er af notkun Vokanamet hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Vokanamet hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku
Vokanamet er ætlað til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring með mat til að draga úr aukaverkunum frá meltingarvegi í tengslum við metformín. Töflurnar á að gleypa heilar.

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann um leið og munað er eftir því nema komið sé að tímasetningu næsta skammts en þá er gleymda skammtinum sleppt og næsti skammtur tekinn á tilætluðum tíma fyrir þann skammt.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- Allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýring, ketónblóðsýring af völdum sykursýki);
- Skert meðvitund (pre-coma) af völdum sykursýki;
- Alvarleg nýrnabilun (áætlaður gaukulsíunarhraði < 30 ml/mín./1,73 m^2) (sjá kafla 4.2 og 4.4);
- Bráðaástand sem getur breytt nýrnastarfsemi, svo sem: vessaþurrð, alvarleg sýking, lost (sjá kafla 4.4);
- Bráður eða langvinnur sjúkdómur sem getur valdið súrefnisskorti, svo sem: hjarta- eða öndunarbilun, nýlegt hjartadrep, lost;
- Skert lifrarstarfsemi, bráð áfengiseitrun, áfengissýki (sjá kafla 4.2 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunarfærasjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformín upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með metformíni og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformín þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf [NSAID]). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrarstarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskorti í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (e. acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur leikur á þessum einkennum ætti sjúklingurinn að hætta að taka metformín og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga á rannsóknarstofu sýna fram á lækkað sýrustig blóðs (< 7,35), hækkuð mjólkursýrugildi í plasma (> 5 mmól/l) og aukið hlutfall anjóna-bils og laktats/pýruvats.

Íhuga skal hættuna á mjólkursýrublóðsýringu ef fram koma ósértæk einkenni eins og sinadráttur ásamt meltingartruflunum svo sem kviðverkjum og alvarlegt þróttleysi.

Nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hjá öldruðum er algeng og án einkenna. Gæta skal sérstakrar varúðar við aðstæður þar sem skerðing getur orðið á nýrnastarfsemi, t.d. við upphaf háþrýstings- eða þvagræsimeðferðar og þegar meðferð hefst með bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID).

Verkun kanaglíflózíns m.t.t. blóðsykursstjórnunar er háð nýrnastarfsemi og verkun er minni hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi og er líklega engin hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m^2 eða CrCl <60 ml/mín. hefur verið tilkynnt um aukna tíðni aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli (t.d. stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur), sérstaklega í skammtinum 300 mg. Auk þess var oftar tilkynnt hjá þessum sjúklingum um tilvik hækkunar á kalíumi og meiri aukningu í kreatíníni í sermi og þvagefni í blóði (sjá kafla 4.8).

Því skal takmarka skammt kanaglíflózíns við 100 mg á sólarhring hjá sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m^2 eða CrCl <60 ml/mín. og kanaglíflózín má ekki nota til blóðsykursstjórnunar hjá sjúklingum með eGFR sem er viðvarandi < 45 ml/mín./1,73 m^2 eða CrCl <45 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

Lyfjagjöf joðskuggaefna

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metformínuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Vokanamet og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Skurðaðgerð

Við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu verður að gera hlé á meðferð með Vokanamet, þar sem Vokanamet inniheldur metformín. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrr en 48 klukkustundum eftir aðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

Lækkun/skortur á B12-vítamíni

Metformín getur minnkað þéttni B12-vítamíns í sermi. Hætta á lágum gildum B12-vítamíns eykst með auknum skömmtum af metformíni, meðferðarlengd og/eða hjá sjúklingum með áhættuþætti sem vitað er að valda skorti á B12-vítamíni. Ef grunur er um skort á B12-vítamíni (svo sem ef vart verður við blóðleysi eða taugakvilla) á að mæla B12-vítamín í sermi. Nauðsynlegt getur verið að mæla B12-vítamín reglulega hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir skort á B12-vítamíni. Halda á meðferð með metformíni áfram meðan hún þolist og frábendingar eru ekki fyrir hendi og veita viðeigandi uppbótarmeðferð við skorti á B12-vítamíni samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum.

Notkun hjá sjúklingum sem eru í hættu á aukaverkunum sem tengjast skertu blóðrúmmáli (volume depletion)

Vegna verkunarháttar kanaglíflózíns eykst útskilnaður glúkósa með þvagi og við það eykst þvagmyndun (osmotic diuresis), sem getur dregið úr blóðrúmmáli og lækkað blóðþrýsting (sjá kafla 5.1). Aukning aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli (t.d. stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur eða lágþrýstingur) var algengari eftir 300 mg skammt og komu oftast fram fyrstu þrjá mánuðina (sjá kafla 4.8) í klínískum samanburðarrannsóknum með kanaglíflózíni.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá blóðþrýstingsfall af völdum kanaglíflózíns, t.d. sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm, sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m^2, sjúklingum sem eru á blóðþrýstingslækkandi meðferð og með sögu um lágþrýsting, sjúklingum sem nota þvagræsilyf eða öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Vegna blóðrúmmálsskerðingar sást yfirleitt lítilsháttar meðallækkun á eGFR fyrstu 6 vikur meðferðar með kanaglíflózíni. Hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir frekari minnkun á blóðrúmmáli eins og lýst er hér að ofan varð stundum meiri lækkun á eGFR (> 30%), sem gekk síðan til baka og varð sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð með kanaglíflózíni (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja á sjúklingum að greina frá einkennum blóðrúmmálsskerðingar. Ekki er mælt með notkun kanaglíflózíns hjá sjúklingum sem nota hávirkni þvagræsilyf (loop diuretics) (sjá kafla 4.5) eða sem eru með vökvaskort, t.d. vegna bráðasjúkdóms (eins og sjúkdóms í meltingarfærum).

Hjá sjúklingum sem fá Vokanamet og fá viðbótarkvilla sem geta leitt til blóðrúmmálsskerðingar (eins og sjúkdómur í meltingarfærum), er ráðlagt að fylgjast náið með blóðrúmmáli (t.d. almenn skoðun, blóðþrýstingsmælingar, rannsóknarstofupróf svo sem mat á nýrnastarfsemi) og blóðsöltum. Hugsanlega þarf að gera tímabundið hlé á meðferð með Vokanamet hjá sjúklingum ef blóðrúmmál skerðist á meðan þeir eru á meðferð með Vokanamet þar til það hefur verið leiðrétt. Ef hlé er gert á meðferð skal íhuga að mæla blóðsykur oftar.

Ketónblóðsýring vegna sykursýki

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar vegna sykursýki, m.a. lífshættulegum og banvænum tilvikum, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með SGLT2 hemlum þ.á m. kanaglíflózíni. Í þó nokkrum þessara tilfella voru einkennin ódæmigerð með aðeins miðlungs aukningu á blóðsykri, undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort stærri skammtar af kanaglíflózíni auka líkur á ketónblóðsýringu. Hætta á ketónblóðsýringu virðist vera meiri hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta nýrnstarfsemi sem þurfa insúlín.

Hafa þarf í huga hættu á ketónblóðsýringu vegna sykursýki ef ósértæk einkenni eins og ógleði, uppköst, lystarleysi, kviðverkur, óhemjumikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvenjuleg þreyta eða syfja kemur fram. Strax og einkennin koma fram á að meta sjúklinginn með tilliti til ketónblóðsýringar, óháð blóðsykursgildum.

Ef grunur eða staðfesting er á ketónblóðsýringu á tafarlaust að hætta meðferð með Vokanamet.

Gera á hlé á meðferð hjá sjúklingum sem eru inniliggjandi vegna stórrar skurðaðgerðar eða vegna bráðra alvarlegra veikinda. Ráðlagt er að fylgjast með ketóngildum hjá þessum sjúklingum.

Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi. Hefja má meðferð með Vokanamet á ný þegar ketóngildi eru eðlileg og ástand sjúklings er orðið stöðugt.

Áður en meðferð með Vokanamet er hafin þarf að hafa í huga þætti í sögu sjúklings sem gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu.

Hjá sumum sjúklingum getur ketónblóðsýring vegna sykursýki verið langvarandi eftir að meðferð með Vokanamet er hætt, þ.e. hún getur varað lengur en búast má við miðað við helmingunartíma kanaglíflózíns í plasma (sjá kafla 5.2). Langvarandi sykurmiga hefur komið fram ásamt langvarandi ketónblóðsýringu vegna sykursýki. Þrálát ketónblóðsýring vegna sykursýki getur tengst þáttum sem eru ótengdir kanaglíflózíni. Insúlínskortur getur stuðlað að langvarandi ketónblóðsýringu vegna sykursýki, sem verður að leiðrétta þegar hann hefur verið staðfestur.

Sjúklingar sem geta verið í aukinni hættu á ketónblóðsýringu eru m.a. sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lítið magn C-peptíða eða mótefnatengd sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóm sem veldur takmarkaðri fæðuinntöku eða alvarlegri vökvaþurrð, sjúklingar þar sem insúlínskammtar hafa verið minnkaðir og sjúklingar í aukinni insúlínþörf vegna bráðra veikinda, skurðaðgerðar eða áfengismisnotkunar. SGLT2 hemla á að nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er mælt með að meðferð með SGLT2 hemlum sé hafin á ný hjá sjúklingum sem hafa fengið ketónblóðsýringu við meðferð með SGLT2 hemlum nema ef annar greinilegur áhættuþáttur er þekktur og ráðin hefur verið bót á honum.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kanaglíflózíns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota Vokanamet til meðferðar hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1. Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum benda til að ketónblóðsýring sé algeng hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 sem fá meðferð með SGLT2 hemlum.

Aflimun neðri útlims

Í langtíma klínískum rannsóknum með kanaglíflózíni hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm eða að minnsta kosti 2 áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómi tengdist kanaglíflózín meiri hættu á aflimun neðri útlims en lyfleysa (0,63 miðað við 0,34 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár) og þetta voru aðallega tær og miðhluti fótar (sjá kafla 4.8). Í langtíma klínískri rannsókn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnasjúkdóm i tengslum við sykursýki var enginn munur með tilliti til hættu á aflimun neðri útlims hjá sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglíflózín 100 mg miðað við lyfleysu. Í rannsókninni voru þær varúðarráðstafanir sem lýst er hér á eftir viðhafðar. Þar sem undirliggjandi verkunarháttur hefur ekki verið staðfestur eru áhættuþættir aðrir en almennir áhættuþættir fyrir aflimun ekki þekktir.

Áður en meðferð með Vokanamet er hafin skal íhuga þætti í sögu sjúklingsins sem gætu aukið hættu á aflimun. Í varúðarskyni á að hafa í huga vandlegt eftirlit með sjúklingum sem eru í aukinni hættu á aflimun og veita sjúklingum ráðgjöf um mikilvægi reglubundinnar fyrirbyggjandi fótaumhirðu og þess að viðhalda fullnægjandi vökvun. Einnig ætti að hafa í huga að hætta meðferð með Vokanamet hjá sjúklingum sem fá einkenni sem geta leitt til aflimunar eins og sár á húð neðri útlima, sýkingu, bein- og mergbólgu eða ýldudrep.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik drepmyndandi fellsbólgu í spöng (einnig kallað Fourniers drep) hjá sjúklingum af báðum kynjum sem taka SGLT2-hemla. Þetta er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur verið lífshættuleg og þarfnast skurðaðgerðar og sýklalyfjameðferðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að leita til læknis ef þeir finna fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða spangarsvæði (perineal area) ásamt hita eða lasleika. Hafa verður í huga að annaðhvort sýking í þvag- og kynfærum eða graftarkýli við spöng geta verið undanfari drepmyndandi fellsbólgu. Ef grunur vaknar um drepmyndandi fellsbólgu (Fourniers drep) á að hætta

meðferð með Vokanamet og hefja tafarlaust meðferð (þ.m.t. sýklalyfjameðferð og skurðaðgerð) við fellsbólgu.

Aukin blóðkornaskil

Aukin blóðkornaskil (haematocrit) komu fram við meðferð með kanaglíflózíni (sjá kafla 4.8). Þess vegna skal fylgjast náið með sjúklingum sem þegar eru með aukin blóðkornaskil.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Meiri hætta getur verið á blóðrúmmálsskerðingu hjá öldruðum sjúklingum, líkur eru á að þeir noti þvagræsilyf og séu með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára sem fengu meðferð með kanaglíflózíni var greint frá aukinni tíðni aukaverkana sem tengjast blóðrúmmálsskerðingu (t.d. stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur). Einnig var greint frá aukinni skerðingu á eGFR hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Sveppasýkingar í kynfærum

Í klínískum rannsóknum með kanaglíflózíni var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum hjá konum og húfubólgu (balanitis) eða reðurhúfu- og forhúðarbólga hjá körlum, sem er í samræmi við verkunarhátt natríum glúkósa co-transporter 2 (SGLT2) hömlunar með auknum útskilnaði glúkósa með þvagi (sjá kafla 4.8). Meiri líkur voru á sýkingum hjá kven- og karlkyns sjúklingum með sögu um sveppasýkingar í kynfærum. Húfubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga kom aðallega fram hjá óumskornum karlkyns sjúklingum sem í sumum tilvikum leiddi til forhúðarþröngar og/eða umskurðar. Meirihluti sveppasýkinga í kynfærum var meðhöndlaður með staðbundnu sveppalyfi, annaðhvort sem var ávísað af heilbrigðisstarfsmanni eða sjálfmeðhöndlað, meðan á áframhaldandi meðferð með Vokanamet stóð.

Þvagfærasýkingar

Eftir markaðssetningu var greint frá flóknum þvagfærasýkingum þ.m.t. nýra- og skjóðubólgu og þvagsýklasótt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglíflózíni sem varð oft til þess að gera þurfti hlé á meðferð. Íhuga á tímabundið hlé á meðferð með kanaglíflózíni hjá sjúklingum með flóknar þvagfærasýkingar.

Hjartabilun

Reynsla hjá NYHA (New York Heart Association) flokki III er takmörkuð og engin reynsla er úr klínískum rannsóknum með kanaglíflózíni hjá NYHA flokki IV.

Greining á þvagi

Vegna verkunarmáta kanaglíflózíns mælast sjúklingar sem taka lyfið jákvæðir fyrir glúkósa í þvagi.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum fyrir Vokanamet hafa ekki verið gerðar; þó hafa slíkar rannsóknir verið gerðar á hvoru virku efni fyrir sig (kanaglíflózín og metformíin). Samhliða lyfjagjöf kanaglíflózíns (300 mg einu sinni á sólarhring) og metformíns (2000 mg einu sinni á sólarhring) hafði ekki marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörfin, hvorki fyrir kanaglíflózín né metformín.

Kanaglíflózín

Lyfhrifa milliverkanir

Þvagræsilyf

Kanaglíflózín getur aukið áhrif þvagræsilyfja og getur aukið hættu á vessaþurrð og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Ekki er mælt með notkun kanaglíflózíns hjá sjúklingum sem fá hávirkni þvagræsilyf (loop-diuretics).

Insúlín og insúlín seytingarörvar

Insúlín og insúlín seytingarörvar, eins og súlfónýlúrealyf, geta valdið blóðsykursfalli. Því getur þurft minni skammta af insúlíni eða insúlín seytingarörva til að draga úr hættu á blóðsykursfalli þegar þau eru notuð samhliða Vokanamet (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Lyfjahvarfa milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á kanaglíflózín

Umbrot kanaglíflózíns eru aðallega með glúkúrónsamtengingu fyrir tilstilli UDP glúkúrónósýl transferasa 1A9 (UGT1A9) og 2B4 (UGT2B4). Kanaglíflózín flyst fyrir tilstilli P-glýkópróteins (P-gp) og BCRP (Breast Cancer Resistant Protein).

Ensímvirkjar (eins og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*], rífampicínn, barbitúröt, phenýtóín, karbamazepín, rítónavír, efavírenz) geta stuðlað að minni útsetningu fyrir kanaglíflózíni. Þegar kanaglíflózín var gefið ásamt rífampicíni (virkjar ýmissa virkra flutnings- og lyfjaumbrotsensíma), dró um 51% úr altækri útsetningu (flatarmál undir þéttniferli, AUC) fyrir kanaglíflózíni og 28% úr hámarksþéttni (C_{max}). Þessi minnkaða útsetning fyrir kanaglíflózíni getur dregið úr verkun.

Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem virkjar bæði UGT ensím og flutningsprótein samhliða kanaglíflózíni, þarf að fylgjast með blóðsykursstjórnun til þess að meta hvort svörun við kanaglíflózíni sé fullnægjandi. Ef nauðsynlegt er að gefa lyf sem virkjar UGT ensím samhliða kanaglíflózíni, má íhuga að auka skammtinn í Vokanamet sem inniheldur 150 mg tvisvar á sólarhring ef sjúklingar þola vel kanaglíflózín 50 mg tvisvar á sólarhring og þarfnast frekari blóðsykursstjórnunar (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Kólestýramín getur mögulega minnkað útsetningu fyrir kanaglíflózíni. Taka skal kanaglíflózín a.m.k. 1 klst. fyrir eða 4-6 klst. eftir notkun gallsýrubindiefnis til að lágmarka hugsanlega truflun á frásogi þeirra.

Rannsóknir á milliverkunum benda til að lyfjahvörf kanaglíflózíns breytist ekki vegna metformíns, hýdróklórótíazíðs, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinýlestradíól og levónorgestról), cíklósporíns og/eða próbenecíðs.

Áhrif kanaglíflózíns á önnur lyf

Digoxín
Gjöf kanaglíflózíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 7 daga ásamt stökum 0,5 mg skammti af digoxíni, fylgt eftir með 0,25 mg daglega í 6 daga jók AUC um 20% og C_{max} um 36% fyrir digoxín líklega vegna hömlunar á P-gp. Sýnt hefur verið fram á að kanaglíflózín hamlar P-gp *in vitro*. Fylgjast á með sjúklingum sem fá digoxín eða aðra hjartaglýkósíða (t.d. digitoxín) eins og við á.

Litíum
Samhliða notkun SGLT2 hemla með litíumi getur dregið úr þéttni litíums í sermi. Aukið eftirlit á að vera með þéttni litíums í sermi meðan á meðferð með kanaglífózíni stendur, einkum við upphaf meðferðar eða við breytingar á skömmtum.

Dabigatran
Áhrif samhliða notkunar með kanaglíflózíni (vægur P-gp hemill) á dabigatran etexílat (P-gp hvarfefni) hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem þéttni dabigatrans getur aukist þegar kanaglíflózín er til staðar, skal viðhafa eftirlit (fylgjast með merki um blæðingar eða blóðleysi) þegar dabigatran er gefið samhliða kanaglíflózíni.

Simvastatín
Gjöf kanaglíflózíns 300 mg einu sinni á sólarhring í 6 daga ásamt stökum 40 mg skammti af simvastatíni (CYP3A4 hvarfefni) jók AUC um 12% og C_{max} um 9% fyrir simvastatín og 18% aukning á AUC og 26% aukning á C_{max} fyrir simvastatínsýru. Ekki er gert ráð fyrir að aukning á útsetningu fyrir simvastatíni og simvastatínsýru skipti máli klínískt.

Ekki er hægt að útiloka hömlun á BCRP (Breast Cancer Resistant Protein) af völdum kanaglíflózíns í þörmum og því getur útsetning fyrir lyfjum sem flytjast fyrir tilstilli BCRP verið aukin, t.d. ákveðin statín eins og rósúvastatín og nokkur krabbameinslyf.

Í rannsóknum á milliverkunum hafði kanaglíflózín við stöðuga þéttni engin klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf metformíns, getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinýlestradíól og levónorgestról), glíbenklamíðs, paracetamóls, hýdróklórótíazíðs eða warfaríns.

Áhrif lyfs á rannsóknaniðurstöður

1,5-AG greining

Aukning í útskilnaði glúkósa með þvagi samhliða notkun kanaglíflózíns getur ranglega sýnt lægri gildi 1,5-anhýdróglúcitól (1,5-AG) og gert mælingu 1,5-AG óáreiðanlega við mat á blóðsykursstjórnun. Því á ekki að nota 1,5-AG greiningu til að meta blóðsykursstjórnun sjúklinga sem nota Vokanamet. Fyrir frekari upplýsingar er ráðlegt að hafa samband við framleiðanda 1,5-AG greiningarprófsins.

Metformín

Ekki mælt með samhliða notkun

Áfengi

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu (einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi er að ræða) vegna virka efnisins metformíns sem er í Vokanamet (sjá kafla 4.4). Forðast á áfengisneyslu og lyf sem innihalda alkóhól.

Joðskuggaefni

Þegar joðskuggaefni eru gefin í æð við geislagreiningu getur það leitt til nýrnabilunar sem veldur uppsöfnun metformíns og hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal því gera hlé á notkun Vokanamet og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lyf sem eru með jákvæða hleðslu

Milliverkun getur átt sér stað milli metformíns og lyfja sem eru með jákvæða hleðslu og sem eru skilin út með seytingu í nýrnapíplum (t.d. címetidín) vegna samkeppni um sameiginleg nýrnapíplu-flutningskerfi. Í rannsókn sem gerð var á 7 heilbrigðum sjálfboðaliðum var sýnt fram á að þegar címetidín var gefið 400 mg tvisvar á sólarhring, jók það AUC fyrir metformín um 50% og hámarksþéttni í plasma (C_{max}) um 81%. Þess vegna á að íhuga náið eftirlit með blóðsykursstjórnun, aðlögun skammta á ráðlögðu skammtabili og breytingar á sykursýkismeðferð þegar lyf sem eru með jákvæða hleðslu og sem eru skilin út með seytingu í nýrnapíplum eru gefin samhliða (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Samsetningar sem krefjast varúðar við notkun

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, ACE-hemlar, angíótensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða Vokanamet er hafin eða við samhliða notkun þeirra og Vokanamet.

Sykursterar (sem gefnir eru til inntöku og staðbundið), beta-2-örvar og þvagræsilyf hafa áhrif til hækkunar blóðsykurs. Upplýsa á sjúklinginn um þetta og auka tíðni eftirlits með blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar, þegar slík lyf eru annars vegar. Ef þurfa þykir á að aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfsins meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar henni lýkur.

Vegna hugsanlegrar minnkunar nýrnastarfsemi geta þvagræsilyf (einkum hávirkni þvagræsilyf (loop diuretics)) aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu í tengslum við metformín.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun kanaglíflózíns eins sér eða Vokanamet á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Takmarkað magn upplýsinga bendir til þess að ekki séu tengsl á milli notkunar á metformíni á meðgöngu og hættu á meðfæddri vansköpun. Dýrarannsóknir með metformíni benda ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Vokanamet á meðgöngu. Hætta á meðferð með Vokanamet þegar ljóst er að þungun hefur orðið.

Brjóstagjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á mjólkandi dýrum varðandi virk efni Vokanamet í sameiningu. Ekki er vitað hvort kanaglíflózín og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturefnafræði hjá dýrum sýna að kanaglíflózín/umbrotsefni skiljast út í mjólk og sýna auk þess fram á lyfjafræðileg áhrif á ungviði á spena og ungar rottur sem útsettar eru fyrir kanaglíflózíni (sjá kafla 5.3). Metformín skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Vokanamet á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif Vokanamet á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð. Dýrarannsóknir sýndu hvorki fram á áhrif kanaglíflózíns né metformíns á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vokanamet hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður á sjúklingur að vera vakandi fyrir hættu á blóðsykursfalli þegar Vokanamet er notað sem viðbótarmeðferð við insúlín eða insúlín seytingarörva og fyrir aukinni hættu á aukaverkunum sem tengjast skerðingu blóðrúmmáls, eins og stöðuháðu sundli (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Kanaglíflózín

Samantekt á öryggi

Öryggi kanaglíflózíns var metið hjá 22.645 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, m.a. var lagt mat á kanaglíflózín samhliða metformíni hjá 16.334 sjúklingum. Auk þess var framkvæmd 18 vikna tvíblind 2. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu á 279 sjúklingum þar sem skammtur var gefinn tvisvar sinnum á sólarhring (kanaglíflózín 50 mg eða 150 mg sem viðbótarmeðferð við metformín 500 mg) og þar sem 186 sjúklingar voru meðhöndlaðir með kanaglíflózíni sem viðbótarmeðferð við metformín.

Aðalmat á öryggi og þoli fór fram í samantektargreiningu (n = 2.313) á fjórum 26 vikna klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð með metformíni, metformíni og súlfónýlúrealyfi, og metformíni og pióglítazóni). Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð stóð voru blóðsykursfall þegar insúlín eða súlfónýlúrealyf voru einnig notuð, hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum, þvagfærasýking og of mikil eða tíð þvaglát. Aukaverkanir sem urðu til þess að ≥ 0,5% allra sjúklinga sem fengu kanaglíflózín þurftu að hætta meðferð í þessum rannsóknum voru hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum (0,7% kvenkyns sjúklinga) og húfubólga og reðurhúfu- og forhúðarbólga (0,5% karlkyns sjúklinga). Viðbótargreining á öryggi (m.a. langtímaupplýsingar) úr niðurstöðum allrar kanaglíflózín áætlunarinnar (rannsóknir með lyfleysu og með virkum samanburði) var gerð til þess að meta aukaverkanir sem greint var frá til þess að skilgreina aukaverkanirnar (sjá töflu 2) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanirnar í töflu 2 byggjast á sameinaðri greiningu úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu og virku lyfi sem lýst er hér fyrir ofan. Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar við notkun kanaglíflózíns um allan heim eftir markaðssetningu eru einnig taldar upp í töflunni. Aukaverkanirnar hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærum. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Tafla með lista yfir aukaverkanir (MedDRA) úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu[e] og virku lyfi[e] og við notkun eftir markaðssetningu

Líffæri Tíðni	**Aukaverkun**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
mjög algengar	Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum[b, j]
algengar	Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga[b, k], Þvagfærasýking[c] (tilkynnt hefur verið um nýra- og skjóðubólgu og þvagsýklasótt eftir markaðssetningu)
tíðni ekki þekkt	Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)[d]

Ónæmiskerfi	
mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring	
mjög algengar sjaldgæfar mjög sjaldgæfar	Blóðsykursfall þegar insúlín eða súlfónýlúrealyf eru einnig notuð[c] Vessaþurrð[a] Ketónblóðsýring vegna sykursýki[b]
Taugakerfi	
sjaldgæfar	Stöðuháð sundl[a], yfirlið[a]
Æðar	
sjaldgæfar	Lágþrýstingur[a], réttstöðulágþrýstingur[a]
Meltingarfæri	
algengar	Hægðatregða, þorsti[f], ógleði
Húð og undirhúð	
sjaldgæfar mjög sjaldgæfar	Ljósnæmi, útbrot[g], ofsakláði Ofnæmisbjúgur
Stoðkerfi og bandvefur	
sjaldgæfar	Beinbrot[h]
Nýru og þvagfæri	
algengar sjaldgæfar	Of mikil eða tíð þvaglát[i] Nýrnabilun (aðallega í sambandi við skert blóðrúmmál)
Rannsóknaniðurstöður	
algengar sjaldgæfar	Blóðfituröskun (dyslipidaemia)[l], aukin blóðkornaskil (hematocrit) [b, m] Aukið kreatínín í blóði[b, n], aukið þvagefni í blóði[b, o], aukið kalíum í blóði[b, p], aukið fosfat í blóði[q]
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir	
sjaldgæfar	Aflimun neðri útlims (aðallega táar og miðhluta fótar) einkum hjá sjúklingum í mikilli hættu á hjartasjúkdómum[b]

[a] Tengjast blóðrúmmálsskerðing, sjá kafla 4.4 og lýsingu á aukaverkun hér fyrir neðan.

[b] Sjá kafla 4.4 og lýsingu á aukaverkun hér fyrir neðan.

[c] Sjá lýsingu á aukaverkun hér fyrir neðan.

[d] Sjá kafla 4.4.

[e] Upplýsingar um öryggi úr nokkrum lykilrannsóknum (m.a. rannsóknir á sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi; eldri sjúklingum [≥ 55 ára til ≤ 80 ára], sjúklingum í aukinni hættu m.t.t. hjarta og æða og nýrna) voru yfirleitt í samræmi við aukaverkanirnar í töflunni.

[f] Þorsti felur í sér þorsta, munnþurrk og ofurþorsta.

[g] Útbrot fela í sér roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, nabbaútbrot, kláðaútbrot, graftarbóluútbrot og blöðruútbrot.

[h] Í tengslum við beinbrot; sjá lýsingu á aukaverkun hér fyrir neðan.

[i] Ofsamiga eða aukin þvaglátatíðni felur í sér ofsamigu, aukna þvaglátatíðni, skyndilega þvaglátaþörf, næturþvaglát og aukið þvagmagn.

[j] Hvítsveppasýking í leggöngum og sköpum tekur til, sveppasýkingu í leggöngum og sköpum, skapa- og leggangabólgu, sýkingu í leggöngum, skapabólgu og sveppasýkingu í kynfærum.

[k] Húfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga tekur til húfubólgu, reðurhúfu- og forhúðarbólgu, hvítsveppahúfubólgu og sveppasýkingu í kynfærum.

[l] Meðalprósentuaukning frá upphafsgildum fyrir kanaglíflózín 100 mg og 300 mg *á móti* lyfleysu voru heildarkólesteról 3,4% og 5,2% *á móti* 0,9%; HDL-kólesteról 9,4% og 10,3% *á móti* 4,0%; LDL-kólesteról 5,7% og 9,3% *á móti* 1,3%; non-HDL-kólesteról 2,2% og 4,4% *á móti* 0,7%; þríglyseríð 2,4% og 0,0% *á móti* 7,6%.

[m] Meðalbreytingar frá upphafsgildum á blóðkornaskilum voru 2,4% og 2,5% fyrir kanaglíflózín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,0% fyrir lyfleysu.

[n] Meðalprósentubreytingar frá upphafsgildum á kreatíníni voru 2,8% og 4,0% fyrir kanaglíflózín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.

[o] Meðalprósentubreytingar frá upphafsgildum á þvagefni í blóði voru 17,1% og 18,0% fyrir kanaglíflózín 100 mg og 300 mg samanborið við 2,7% fyrir lyfleysu.

[p] Meðalprósentubreytingar frá upphafsgildum á kalíum í blóði voru 0,5% og 1,0% fyrir kanaglíflózín 100 mg og 300 mg samanborið við 0,6% fyrir lyfleysu.

[q] Meðalprósentubreytingar frá upphafsgildum á fosfati í sermi voru 3,6% og 5,1% fyrir kanaglíflózín 100 mg og 300 mg samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aflimun neðri útlims

Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm eða að minnsta kosti 2 áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómi, hefur kanaglíflózín verið tengt aukinni hættu á aflimun neðri útlims eins og sást í samþættu CANVAS áætluninni sem samanstóð af CANVAS og CANVAS-R, tveimur stórum, langtíma, slembuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem lagt var mat á 10.134 sjúklinga. Munurinn kom þegar fram á fyrstu 26 vikum meðferðar. Sjúklingum í CANVAS og CANVAS-R var fylgt eftir í að meðaltali 5,7 og 2,1 ár, tilgreint í sömu röð. Óháð því hvort meðferð var með kanaglíflózíni eða lyfleysu var hættan á aflimun mest hjá sjúklingum með sögu í upphafi um fyrri aflimanir, útlægan æðasjúkdóm og taugakvilla. Hættan á aflimun neðri útlims var ekki skammtaháð. Niðurstöður hvað varðar aflimun fyrir samþættu CANVAS áætlunina eru sýndar í töflu 3.

Enginn munur var á hættu á aflimun neðri útlims í tengslum við notkun kanaglíflózín 100 mg miðað við lyfleysu (1,2 miðað við 1,1 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár [HR: 1,11; 95% CI 0,79; 1,56]) í CREDENCE sem er langtíma niðurstöðurannsókn á nýru með 4.397 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnasjúkdóm tengdan sykursýki (sjá kafla 4.4). Í öðum rannsóknum á sykursýki af tegund 2 með kanaglíflózíni, sem náðu til almenns sykursýkisþýðis með 8.114 sjúklingum, sást enginn munur á hættu á aflimun neðri útlims með tilliti til samanburðarhóps.

Tafla 3: Samþætt greining aflimana í CANVAS og CANVAS-R

	Lyfleysa N = 4344	**kanaglíflózín N = 5790**
Samtals fjöldi einstaklinga með tilvik, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Nýgengihlutfall (á hver 100 sjúklingaár)	0,34	0,63
HR (95% CI) borið saman við lyfleysu		1,97 (1,41; 2,75)
Minniháttar aflimun, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Meiriháttar aflimun, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Ath.: Tíðni er byggð á fjölda sjúklinga með a.m.k. eina aflimun og ekki á heildarfjölda aflimunartilvika. Eftirfylgni sjúkling er reiknuð frá degi 1 til dagsetningar fyrsta aflimunartilviks. Nokkrir sjúklingar gengust undir fleiri en eina aflimun. Hundraðstala minniháttar og meiriháttar aflimunar er byggð á hæsta gildi aflimunar hjá hverjum sjúklingi.

* Tá og miðhluti fótar

† Ökkli, fyrir neðan hné og fyrir ofan hné

HR=áhættuhlutfall

Hjá þeim sem gengust undir aflimun í CANVAS áætluninni voru algengustu svæðin táin og miðhluti fótar (71%) í báðum meðferðarhópum (tafla 3). Margar aflimanir (sem í nokkrum tilvikum náðu til beggja neðri útlima) sáust í sjaldgæfum tilvikum og í svipuðum hlutföllum í báðum meðferðarhópum.

Sýkingar í neðri útlimum, sykursýkisfótasár, útlægur æðasjúkdómur og ýldudrep voru algengustu sjúkdómstilvikin sem tengdust því að framkvæma þurfti aflimun í báðum meðferðarhópum (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir sem tengjast skertu blóðrúmmáli

Í sameinaðri greiningu á fjórum 26 vikna samanburðar rannsóknum með lyfleysu var tíðni allra aukaverkana sem tengdust skertu blóðrúmmáli (t.d. stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur, vessaþurrð og yfirlið) 1,2% fyrir kanaglíflózín 100 mg einu sinni á sólarhring, 1,3% fyrir kanaglíflózín 300 mg einu sinni á sólarhring og 1,1% fyrir lyfleysu. Tíðnin fyrir kanaglíflózín í tveimur samanburðarrannsóknunum með virku lyfi var svipuð og hjá samanburðarlyfjunum.

Í einni af sérstöku langtíma rannsóknunum á hjarta og æðum (CANVAS), þar sem sjúklingarnir voru yfirleitt eldri og tíðni kvilla tengdum sykursýki hærri, var nýgengihlutfall aukaverkana sem tengdust skertu blóðrúmmáli 2,3 fyrir kanaglíflózín 100 mg, 2,9 fyrir kanaglíflózín 300 mg og 1,9 fyrir lyfleysu, tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár.

Til þess að meta áhættuþætti þessara aukaverkana var gerð stærri sameinuð greining (N = 12.441) með sjúklingum úr 13 3. og 4. stigs samanburðarrannsóknum með báðum styrkleikum kanaglíflózíns. Í þessari sameinuðu greiningu var yfirleitt hærri tíðni þessara aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu hávirkni þvagræsilyf, sjúklingum með upphafsgildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m^2 til < 60 ml/mín./1,73 m^2 og sjúklingum ≥ 75 ára. Hjá sjúklingum á hávirkni þvagræsilyfjum var nýgengihlutfall 5,0 fyrir kanaglíflózín 100 mg og 5,7 fyrir kanaglíflózín 300 mg samanborið við 4,1 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum með grunnlínugildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m^2 til < 60 ml/mín. /1,73 m^2 var nýgengihlutfallið 5,2 fyrir kanaglíflózín 100 mg og 5,4 fyrir kanaglíflózín 300 mg samanborið við 3,1 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar hjá viðmiðunarhópnum. Hjá sjúklingum ≥ 75 ára var nýgengihlutfall 5,3 fyrir kanaglíflózín 100 mg og 6,1 fyrir kanaglíflózín 300 mg samanborið við 2,4 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar hjá viðmiðunarhópnum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Í sérstöku hjarta- og æðarannsókninni og stóru sameinuðu greiningunni sem og í sérstöku niðurstöðurannsókninni á nýru, var ekki aukinn fjöldi sem þurfti að hætta meðferð með kanaglíflózíni vegna aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli og alvarlegum aukaverkunum tengdum blóðrúmmálsskerðingu.

Blóðsykursfall í viðbótarmeðferð með insúlíni eða insúlín seytingarörvum

Tíðni blóðsykursfalls var lítil (u.þ.b. 4%) hjá meðferðarhópunum, þar á meðal lyfleysuhópnum, í einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með metformíni. Þegar kanaglíflózíni var bætt við insúlínmeðferð kom blóðsykursfall fram hjá 49,3% sem fengu kanaglíflózín 100 mg einu sinni á sólarhring, 48,2% sjúklinga sem fengu kanaglíflózín 300 mg einu sinni á sólarhring, og 36,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu og verulegt blóðsykursfall kom fram hjá 1,8% sjúklinga sem fengu kanaglíflózín 100 mg einu sinni á sólarhring, 2,7% sjúklinga sem fengu kanaglíflózín 300 mg einu sinni á sólarhring og 2,5%,sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þegar kanaglíflózíni var bætt við meðferð með súlfónýlúrealyfi kom blóðsykursfall fram hjá 4,1% sjúklinga sem fengu kanaglíflózín 100 mg einu sinni á sólarhring, 12,5% sjúklinga sem fengu kanaglíflózín 300 mg einu sinni á sólarhring, og 5,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Sveppasýking í kynfærum

Greint var frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum (m.a. leggangabólgu og sveppasýkingu í leggöngum og sköpum) hjá 10,4% og 11,4% kvenkyns sjúklinga sem fengu kanaglíflózín 100 mg einu sinni á sólarhring og kanaglíflózín 300 mg einu sinni á sólarhring, samanborið við 3,2% kvenkyns sjúklinga sem fengu lyfleysu. Oftast var greint frá hvítsveppasýkingu í leggöngum og sköpum fyrstu

fjóra mánuði kanaglíflózín meðferðar. Hjá kvenkyns sjúklingum sem fengu kanaglíflózín fengu 2,3% fleiri en eina sýkingu. Alls hættu 0,7% allra kvenkyns sjúklinga meðferð með kanaglíflózíni vegna hvítsveppasýkingar í leggöngum og sköpum (sjá kafla 4.4). Í CANVAS áætluninni var miðgildi tímalengdar sem sýking stóð yfir hærra í kanaglíflózín hópnum samanborið við lyfleysuhópinn.

Hvítsveppahúfubólga eða reðurhúfu- og forhúðarbólga kom fram hjá karlkyns sjúklingum í tíðninni 2,98 og 0,79 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár hjá þeim sem fengu kanaglíflózín og lyfleysu, tilgreint í sömu röð. Hjá karlkyns sjúklingum sem fengu kanaglíflózín fengu 2,4% fleiri en eina sýkingu. Tíðni þess að karlkyns sjúklingar hættu meðferð með kanaglíflózíni vegna hvítsveppahúfubólgu eða reðurhúfu- og forhúðarbólgu var 0,37 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár. Greint var frá forhúðarþröng í tíðninni 0,39 og 0,07 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár á kanaglíflózíni og lyfleysu, tilgreint í sömu röð. Umskurður var framkvæmdur í tíðninni 0,31 og 0,09 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár hjá þeim sem fengu kanaglíflózín og lyfleysu, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.4).

Þvagfærasýkingar

Í klínískum rannsóknum var oftar greint frá þvagfærasýkingu eftir kanaglíflózín 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhring (5,9% *á móti* 4,3%) samanborið við 4,0% fyrir lyfleysu. Flestar sýkingarnar voru vægar eða í meðallagi og ekki var aukin tíðni á alvarlegum aukaverkunum. Í rannsóknunum svöruðu sjúklingar hefðbundinni meðferð meðan þeir héldu áfram á kanaglíflózín meðferð.

Hins vegar hefur verið greint frá flóknum þvagfærasýkingum eftir markaðssetningu þ.m.t. nýra- og skjóðubólgu og þvagsýklasótt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglíflózíni, sem varð oft til þess að gera þurfti hlé á meðferð.

Beinbrot

Í rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum (CANVAS), þar sem einstaklingar sem fengu meðferð voru 4.327 með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm eða að minnsta kosti 2 áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómi, var nýgengihlutfall allra greindra beinbrota 1,6, 1,8 og 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár eftirfylgni fyrir kanaglíflózín 100 mg, kanaglíflózín 300 mg og lyfleysu, talið í sömu röð, þar sem munur varðandi brot kom fyrst fram á fyrstu 26 vikum meðferðar.

Í tveimur öðrum langtíma rannsóknum og í rannsóknum gerðum á almennum sjúklingum með sykursýki var enginn munur á hættu á beinbrotum hjá þeim sem fengu kanaglíflózín og á samanburðarhóp. Í annarri rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum (CANVAS-R), þar sem einstaklingar sem fengu meðferð voru 5.807 með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm eða að minnsta kosti 2 áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómi, var nýgengihlutfall allra greindra beinbrota 1,1 og 1,3 fyrir hver 100 sjúklingaár eftirfylgni fyrir kanaglíflózín og lyfleysu, talið í sömu röð.

Í langtíma niðurstöðurannsókn á nýru með 4.397 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnasjúkdóm tengdan sykursýki sem fengu meðferð var nýgengihlutfall allra staðfestra beinbrota 1,2 tilvik á hver 100 sjúklingaár við eftirfylgni bæði fyrir kanaglíflózín 100 mg og lyfleysu. Í öðrum rannsóknum á sykursýki tegund 2 með kanaglíflózíni, þar sem 7.729 almennir sjúklingar með sykursýki tóku þátt og þar sem beinbrot voru staðfest, var nýgengihlutfall allra greindra beinbrota 1,2 og 1,1 fyrir hver 100 sjúklingaár við eftirfylgni fyrir kanaglíflózín og samanburðarlyf, talið í sömu röð. Kanaglíflózín hafði ekki skaðleg áhrif á beinþéttni eftir meðferð í 104 vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)
Í samantektargreiningu á 13 samanburðarrannsóknum með lyfleysu og með virkum lyfjum var öryggi hjá öldruðum sjúklingum yfirleitt í samræmi við öryggi hjá yngri sjúklingum. Hærri tíðni aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli (eins og stöðuháð sundl, réttstöðulágþrýstingur, lágþrýstingur) kom fram hjá sjúklingum ≥ 75 ára, með nýgengihlutfalli 5,3, 6,1 og 2,4 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár

útsetningar fyrir kanaglíflózín 100 mg einu sinni á sólarhring, kanaglíflózín 300 mg einu sinni á sólarhring og viðmiðunarhóp, tilgreint í sömu röð. Greint var frá lækkun eGFR (-3,4 og -4,7 ml/mín./1,73 m^2) með kanaglíflózíni 100 mg og kanaglíflózíni 300 mg, tilgreint í sömu röð, samanborið við viðmiðunarhóp (-4,2 ml/mín./1,73 m^2). Meðal upphafs eGFR var 62,5, 64,7 og 63,5 ml/mín./1,73 m^2 fyrir kanaglíflózín 100 mg, kanaglíflózín 300 mg og viðmiðunarhóp, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi
Aukaverkanir sem tengjast vökvaskorti (t.d. stöðuháð sundl, stöðuháður lágþrýstingur, lágþrýstingur) voru algengari hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR < 60 ml/mín./1,73 m^2 með nýgengihlutfalli 5,3, 5,1 og 3,1 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar fyrir kanaglíflózín 100 mg, kanaglíflózín 300 mg og lyfleysu, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Heildar nýgengihlutfall aukinnar kalíumþéttni í sermi var meiri hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi með nýgengihlutfalli 4,9, 6,1 og 5,4 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar fyrir kanaglíflózín 100 mg, kanaglíflózín 300 mg og lyfleysu, tilgreint í sömu röð. Yfirleitt var aukningin tímabundin og ekki var þörf á sérstakri meðferð.

Hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi var aukning kreatíníns í sermi 9,2 µmól/l og þvagefni í blóði u.þ.b. 1,0 mmól/l fyrir báða styrkleika kanaglíflózíns. Nýgengihlutfall fyrir meiri lækkun á eGFR (> 30%) á hvaða tímapunkti meðferðarinnar sem var, var 7,3, 8,1 og 6,5 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar fyrir kanaglíflózín 100 mg, kanaglíflózín 300 mg og lyfleysu, tilgreint í sömu röð. Við síðasta gildi eftir upphaf rannsóknarinnar var nýgengihlutfall slíkra lækkana 3,3 hjá sjúklingum sem fengu kanaglíflózín 100 mg, 2,7 fyrir kanaglíflózín 300 mg og 3,7 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár útsetningar fyrir lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem fengu meðferð með kanaglíflózíni óháð upphafsgildi eGFR fengu í byrjun lækkun á meðaltals eGFR. Síðan viðhélst eGFR eða fór stighækkandi við áframhaldandi meðferð. Meðaltals eGFR fór aftur að upphafsgildi eftir að meðferð var hætt sem bendir til þess að blóðaflfræðilegar breytingar eigi þátt í þessum breytingum á starfsemi nýrna.

Metformin

Í töflu 4 koma fram aukaverkanir flokkaðar eftir líffærum og tíðni sem skráðar voru hjá sjúklingum sem fengu metformín sem einlyfjameðferð og sem komu ekki fram hjá sjúklingum sem fengu kanaglíflózín. Tíðniflokkar byggjast á upplýsingum úr samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir metformín.

Tafla 4: Tíðni aukaverkana af metformíni samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu

Líffæri Tíðni	**Aukaverkun**
Efnaskipti og næring	
Algengar	Lækkun/skortur á B12-vítamíni
Koma örsjaldan fyrir	Mjólkursýrublóðsýring
Taugakerfi	
Algengar	Truflun á bragðskyni
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Einkenni frá meltingarfærum[b]
Húð og undirhúð	
Koma örsjaldan fyrir	Hörundsroði, kláði, ofsakláði
Lifur og gall	
Koma örsjaldan fyrir	Óeðlileg gildi úr lifrarprófum, lifrarbólga

[a] Algengt er metformin leiði til lækkunar á þéttni B12-vítamíns í sermi, sem getur valdið klínískt marktækum B_{12} vítamínskorti (t.d. risakímfrumublóðleysi (megaloblastic anaemia). Hættan á lágum gildum B12-víamíns eykst með auknum skömmtum af metformíni, meðferðarlengd og/eða hjá sjúklingum með áhættuþætti sem vitað er að valda skorti á B12-vítamíni. Mælt er með því að fylgjast reglulega með gildum B12-vítamíns hjá þessum sjúklingum.

[b] Einkenni frá meltingarfærum svo sem ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkur og lystarleysi koma oftast fyrir í upphafi meðferðar og ganga yfirleitt til baka af sjálfu sér.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Kanaglíflózín

Stakir skammtar allt að 1.600 mg af kanaglíflózíni hjá heilbrigðum einstaklingum og kanaglíflózíni 300 mg tvisvar á sólarhring í 12 vikur hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 þoldust yfirleitt vel.

Metformín

Blóðsykursfall hefur ekki komið fram með skammti af metformínhýdróklóríði allt að 85 g þrátt fyrir að mjólkursýrublóðsýring hafi komið fyrir við slíkar aðstæður. Mjög mikil ofskömmtun metformíns eða samhliða hætta getur valdið mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring kallar á tafarlausa læknisaðstoð og sjúkrahúsinnlögn. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metfromín er blóðskilun.

Meðferð

Ef til ofskömmtunar Vokanamet kemur er stuðningsmeðferð skynsamleg t.d. að fjarlæga lyf sem hefur ekki frásogast úr meltingarvegi, fylgjast með klínísku ástandi og grípa til aðgerða ef klínískt ástand sjúklings krefst. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metfromín er blóðskilun. Óverulega var unnt að fjarlægja kanaglíflózín með 4 klst. blóðskilun. Ekki er gert ráð fyrir að hægt sé að fjarlægja kanaglíflózín með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, í blöndum. ATC-flokkur: A10BD16.

Verkunarháttur

Vokanamet er blanda tveggja blóðsykurslækkandi lyfja með mismunandi- og samlegðaráhrif til að bæta blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: Kanaglíflózín sem er hemill á natríum glúkósa co-transporter 2 (SGLT2) flutningspróteinið og metformínhýdróklóríð sem tilheyrir flokki bígúaníða.

Kanaglíflózín

SGLT2-flutningspróteinið, sem er tjáð í nærpíplum, er ábyrgt fyrir meginhluta endurfrásogs á glúkósa sem hefur útskilist í nýrnapíplum. Sýnt hefur verið fram á aukið endurfrásog glúkósa frá nýrum hjá sjúklingum með sykursýki, sem getur stuðlað að viðvarandi aukinni glúkósaþéttni í blóði.

Kanaglíflózín er virkur SGLT2-hemill til inntöku. Með því að hamla SGLT2 dregur kanaglíflózín úr endurfrásogi glúkósa og lækkar nýrnaþröskuld fyrir glúkósa (RT_G) og eykur þar með útskilnað glúkósa með þvagi sem dregur úr aukinni glúkósaþéttni í plasma með þessum insúlínóháða verkunarhætti hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Þessi aukning á útskilnaði glúkósa í þvagi vegna SGLT2-hömlunar leiðir einnig til osmótískrar þvagræsingar sem getur lækkað slagbilsþrýsting. Aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi leiðir til kaloríutaps og þar með lægri líkamsþyngdar eins og hefur komið fram í rannsóknum á sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Sú verkun kanaglíflózíns að auka útskilnað glúkósa í þvag dregur úr glúkósaþéttni í plasma og er insúlínóháð. Í klínískum rannsóknum á kanaglíflózíni batnaði starfsemi betafrumna samkvæmt mati á samvægislíkani (homeostasis model assessment; HOMA) fyrir betafrumur og insúlínseyting betafrumna óx, sem svörun eftir blandaða máltíð.

Í 3. stigs rannsókn lækkaði glúkósi meira eftir máltíð þegar 300 mg af kanaglíflózíni var gefið einu sinni á sólarhring fyrir máltíð en þegar 100 mg skammtur var gefinn einu sinni á sólarhring. Þessi áhrif 300 mg skammts af kanaglíflózíni geta að hluta til verið vegna staðbundinnar hömlunar SGLT1 í þörmum (mikilvægt í flutningi glúkósa í þörmum) sem tengist tímabundinni hárri þéttni kanaglíflózíns í þörmum áður en lyfið frásogast (kanaglíflózín er vægur hemill á SGLT1 flutningspróteinið). Rannsóknir hafa ekki sýnt fram á vanfrásog glúkósa með kanaglíflózíni.

Metformín

Metformín er bígúaníð með blóðsykurslækkandi áhrif, lækkar bæði grunn og eftirmáltíðar glúkósa í plasma. Það örvar ekki insúlínseytingu og veldur því ekki blóðsykurslækkun.

Verkunarháttur metformíns getur verið þrenns konar:
- með lækkun á glúkósaframleiðslu í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógensundrun
- í vöðva, með því að auka insúlínnæmi og bæta þannig útlæga glúkósa upptöku og nýtingu
- og með því að tefja frásog glúkósa frá þörmum

Metformín örvar glýkógenmyndun í frumum með áhrifum á glýkógensyntasa. Metformín eykur flutningsgetu sértækra glúkósaflutningspróteina í himnum, GLUT-1 og GLUT-4.

Í mönnum hefur metformín góð áhrif á fituefnaskipti, óháð áhrifum þess á blóðsykurshækkun. Sýnt hefur verið fram á þetta við lækningalega skammta í löngum eða frekar löngum klínískum samanburðarrannsóknum: metformín lækkar heildarkólesteról, LDL-C og magn þríglýseríða.

Lyfhrif kanaglíflózíns

Eftir stakan skammt og endurtekna skammta kanaglíflózíns til inntöku hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 kom skammtaháð lækkun á RT_G og aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi í ljós. Með upphafsgildi RT_G u.þ.b. 13 mmól/l kom hámarksbæling í ljós á 24 klst. meðalgildi RT_G eftir 300 mg sólarhringsskammt í u.þ.b. 4 mmól/l til 5 mmól/l hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 í 1. stigs rannsóknum, sem bendir til lítillar hættu á meðferðartengdu blóðsykursfalli. Lækkun RT_G leiddi til aukins útskilnaðar glúkósa í þvagi hjá sjúklingum með sykursýki 2 sem fengu annaðhvort 100 mg eða 300 mg á sólarhring af kanaglíflózíni á bilinu 77 g/sólarhring til 119 g/sólarhring í 1. stigs rannsóknunum, útskilnaður glúkósa í þvagi sem kom fram þýðir tap sem nemur 308 kkal/sólarhring til 476 kkal/sólarhring. RT_G lækkunin og aukinn útskilnaður glúkósa í þvagi hélt áfram á 26 vikna skammtatímabili hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Miðlungsaukning (yfirleitt < 400 ml til 500 ml) á sólarhringsmagni þvags kom fram sem dró úr á nokkrum meðferðardögum. Útskilnaður þvagsýru með þvagi jókst tímabundið með kanaglíflózíni (jókst um 19% frá upphafsgildi á degi 1 og minnkaði síðan í 6% á degi 2 og 1% á degi 13). Þessu fylgdi u.þ.b. 20% viðvarandi lækkun á þéttni þvagsýru í sermi.

Í stakskammta rannsókn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 varð seinkun á frásogi glúkósa í þörmum og minnkað magn eftirmáltíðar glúkósa bæði gegnum nýru og ekki, eftir 300 mg sem tekin voru fyrir blandaða máltíð.

Verkun og öryggi

Bæting á blóðsykursstjórnun og lækkun tíðni hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni af völdum þeirra eru bæði nauðsynlegir þættir meðferðar við sykursýki af tegund 2.

Samhliða gjöf kanaglíflózíns og metformíns hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki höfðu náð nægilegri stjórn með metformíni annaðhvort einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum.

Ekki hafa verið gerðar neinar klínískar rannsóknir á verkun Vokanamet, samt sem áður var jafngildi Vokanamet metið miðað við samhliðagjöf kanaglíflózíns og metformíns gefið heilbrigðum einstaklingum hvort í sinni töflunni.

Kanaglíflózín

Áhrif á blóðsykur og öryggi

Alls 10.501 sjúklingur með sykursýki af tegund 2 tók þátt í tíu tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum á verkun og öryggi til þess að meta áhrif kanaglíflózíns á blóðsykurs-stjórnun, þar á meðal voru 5.151 sjúklingar sem fengu samhliðameðferð með kanaglíflózíni og metformíni. Sjúklingar sem fengu kanaglíflózíns dreifðust milli kynþátta með eftirfarandi hætti: 72% þátttakendanna voru hvítir, 16% asískir, 5% svartir og 8% tilheyrðu öðrum kynþætti. 17% sjúklinga voru af rómönskum uppruna. 58% sjúklinganna voru karlar. Meðalaldur sjúklinga var 59,5 ár (á bilinu 21 árs til 96 ára), 3.135 sjúklinganna voru ≥ 65 ára og 513 sjúklinganna ≥ 75 ára. 58% sjúklinganna voru með líkamsþyngdarstuðul (BMI) ≥ 30 kg/m^2. Í klínísku þróunaráætluninni voru 1.085 sjúklingar með upphafsgildi eGFR 30 ml/mín./1,73 m^2 til < 60 ml/mín./1,73 m^2 metnir.

Samanburðarrannsóknir með lyfleysu

Kanaglíflózín var rannsakað sem tvílyfjameðferð með metformíni, tvílyfjameðferð með súlfónnýlúrealyfi, þrílyfjameðferð með metformíni og súlfónýlurealyfi, þrílyfjameðferð með metformíni og píóglítazóni, sem viðbótarmeðferð með insúlíni og sem einlyfjameðferð (tafla 5). Almennt séð var árangur af meðferð með kanaglíflózíni klínískt og tölfræðilega marktækur ($p < 0,001$) miðað við lyfleysu með tilliti til blóðsykursstjórnunar, m.a. sykurbundinn blóðrauði (HbA_{1c}), hlutfalls sjúklinga sem náðu $HbA_{1c} < 7\%$, breytingar frá fastandi upphafsgildi glúkósa í plasma og 2 klst. eftir máltíð. Einnig varð lækkun á líkamsþyngd og lækkun á slagbilsþrýstingi miðað við lyfleysu.

Enn fremur var kanaglíflózín rannsakað sem þriggja lyfja meðferð með metformini og sitagliptini og skömmtum breytt smátt og smátt. Upphafsskammtur sem var 100 mg var aukinn í 300 mg strax í viku 6 hjá sjúklingum sem þurftu á viðbótar blóðsykursstjórn að halda, sem voru með viðunandi eGFR og þoldu kanaglíflózín 100 mg (tafla 5). Þegar skömmtum kanaglíflózíns var breytt smátt og smátt varð árangur klínískt og tölfræðilega marktækur ($p < 0,001$) miðað við lyfleysu m.t.t. blóðsykurs-stjórnar þ.m.t. HbA_{1c} og breytingar frá fastandi upphafsgildi glúkósa í plasma sem og tölfræðilega marktæk breyting til batnaðar ($p < 0,01$) á hlutfalli sjúklinga sem náðu $HbA_{1c} < 7\%$. Einnig varð lækkun á líkamsþyngd og lækkun á slagbilsþrýstingi miðað við lyfleysu.

Tafla 5: Niðurstöður úr klínískum samanburðar rannsóknum með lyfleysu[a]

Tvílyfjameðferð með metformíni (26 vikur)			
	Kanaglíflózín + metformín		**Lyfleysa + metformín (n = 183)**
	100 mg (n = 368)	**300 mg (n = 367)**	
HbA_{1c} (%)			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,94	7,95	7,96
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,79	-0,94	-0,17
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,62[b] (-0,76; -0,48)	-0,77[b] (-0,91; -0,64)	N/A[c]
Sjúklingar (%) sem ná HbA_{1c} < 7%	45,5[b]	57,8[b]	29,8
Líkamsþyngd			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	88,7	85,4	86,7
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-3,7	-4,2	-1,2
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,5[b] (-3,1; -1,9)	-2,9[b] (-3,5; -2,3)	N/A[c]
Þriggjalyfjameðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi (26 vikur)			
	Kanaglíflózín + metformín og súlfónýlúrealyf		**Lyfleysa + metformín og súlfónýlúrealyf (n = 156)**
	100 mg (n = 157)	**300 mg (n = 156)**	
HbA_{1c} (%)			
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,13	8,13	8,12
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,85	-1,06	-0,13
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,71[b] (-0,90; -0,52)	-0,92[b] (-1,11; -0,73)	N/A[c]
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	43,2[b]	56,6[b]	18,0
Líkamsþyngd			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	93,5	93,5	90,8
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,1	-2,6	-0,7
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-1,4[b] (-2,1; -0,7)	-2,0[b] (-2,7; -1,3)	N/A[c]
Viðbótarmeðferð með insúlíni[d] (18 vikur)			
	Kanaglíflózín + insúlín		**Lyfleysa + insúlín (n = 565)**
	100 mg (n = 566)	**300 mg (n = 587)**	
HbA_{1c} (%)			
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,33	8,27	8,20
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,63	-0,72	0,01
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,65[b] (-0,73; -0,56)	-0,73[b] (-0,82; -0,65)	N/A[c]
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	19,8[b]	24,7[b]	7,7
Líkamsþyngd			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	96,9	96,7	97,7
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-1,8	-2,3	0,1

Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (97,5% CI)	-1,9[b] (-2,2; -1,5)	-2,4[b] (-2,8; -2,0)	N/A[c]
Þrílyfjameðferð með metformini og sitagliptini[e] (26 vikur)			
	Kanaglíflózín + metformin og sitagliptin[g] (N = 107)		**Lyfleysa + metformin og sitagliptin (N = 106)**
HbA_{1c} (%)			
Upphafsgildi (meðaltal)	8,53		8,38
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-0,91		-0,01
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,89[b] (-1,19; -0,59)		
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	32[f]		12
Fastandi glúkósi í plasma (mg/dl)			
Upphafsgildi (meðaltal)	186		180
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-30		-3
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-27[b] (-40; -14)		
Líkamsþyngd			
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	93,8		89,9
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-3,4		-1,6
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-1,8[b] (-2,7; -0,9)		

[a] Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

[b] $p < 0,001$ samanborið við lyfleysu.

[c] Á ekki við.

[d] Kanaglíflózín sem viðbótarmeðferð við insúlín (með eða án annarra blóðsykurslækkandi lyfja).

[e] Kanaglíflózín 100 mg aukið í 300 mg

[f] $p < 0,01$ samanborið við lyfleysu

[g] Hjá 90,7% þeirra sem voru í kanaglíflózín hópnum voru skammtar auknir í 300 mg

Auk rannsóknanna sem kynntar eru hér að ofan voru niðurstöður varðandi áhrif á blóðsykur, sem fram kom í 18 vikna undirrannsókn á tvílyfjameðferð með súlfónýlúrealyfi og 26 vikna þrílyfjameðferð með metformíni og pióglítazóni, yfirleitt sambærilegar við niðurstöður annarra rannsókna.

Sérstök rannsókn með samhliðagjöf kanaglíflózíns 50 mg og 150 mg skammta tvisvar sinnum á sólarhring sem tvíþætt meðferð með metformíni sýndi bæði klíníska og tölfræðilega marktækar niðurstöður samanborið við lyfleysu m.t.t. blóðsykursstjórnunar, þ.m.t. HbA_{1c}, hundraðshlutfall sjúklinga sem náðu HbA_{1c} < 7%, breytingu frá grunnlínu fastandi plasma glúkósa (FPG) og lækkun líkamsþunga eins og fram kemur í töflu 6.

Tafla 6: Niðurstöður verkunar frá klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á kanaglíflózíni, gefið tvisvar sinnum á sólarhring[a]

	Kanaglíflózín		**Lyfleysa (n = 93)**
	50 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n = 93)	**150 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n = 93)**	
HbA_{1c} (%)			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,63	7,53	7,66

Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,45	-0,61	-0,01
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,44[b] (-0,637; -0,251)	-0,60[b] (-0,792; -0,407)	N/A[c]
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} < 7%	47,8[d]	57,1[b]	31,5
Líkamsþyngd			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	90,59	90,44	90,37
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,8	-3,2	-0,6
Mismunur miðað við lyfleysu (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,2[b] (-3,1; -1,3)	-2,6[b] (-3,5; -1,7)	N/A[c]

[a] Þýðið sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við síðustu mælingu í rannsókn.

[b] $p < 0,001$ samanborið við lyfleysu.

[c] Á ekki við.

[d] $p = 0,013$ samanborið við lyfleysu.

Rannsóknir með samanburði við virkt lyf

Kanaglíflózín var borið saman við glimepirið sem tvílyfjameðferð með metformíni og borið saman við sítagliptín sem þrílyfjameðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi (tafla 7). Með kanaglíflózíni 100 mg einu sinni á sólarhring í tvílyfjameðferð með metformíni varð sambærileg lækkun á HbA_{1c} frá grunnlínugildi og eftir 300 mg varð enn meiri lækkun ($p < 0,05$) á HbA_{1c} samanborið við glímepíríð og þannig var sýnt fram á að verkunin er ekki lakari (non-inferiority). Færri sjúklingar sem fengu kanaglíflózín 100 mg einu sinni á sólarhring (5,6%) og kanaglíflózín 300 mg einu sinni á sólarhring (4,9%) urðu a.m.k. einu sinni fyrir blóðsykursfalli á 52 vikna meðferðartímabili samanborið við hópinn sem fékk glímepíríð (34,2%). Í rannsókn, þar sem samanburður var gerður á kanaglíflózíni 300 mg einu sinni á sólarhring og sítagliptíni 100 mg í þrílyfjameðferð með metforíini og súlfónýlúrealyfi, var sýnt fram á að verkun kanaglíflózín var ekki lakari ($p < 0,05$) og betra ($p < 0,05$) varðandi lækkun á HbA_{1c} miðað við sítagliptín. Tíðni blóðsykursfalls með kanaglíflózíni 300 mg einu sinni á sólarhring var 40,7% og með sítaglíptíni 100 mg 43,2%. Einnig kom fram marktæk lækkun líkamsþyngdar og lækkun slagbilþrýstings samanborið við glímepíríð og sítagliptín.

Tafla 7: Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með virkum samanburði[a]

Samanburður við glímepíríð sem tvílyfjameðferð með metformíni (52 vikur)			
	Kanaglíflózín + metformín		**Glímepíríð (aðlagaður) + metformín (n = 482)**
	100 mg (n = 483)	**300 mg (n = 485)**	
HbA_{1c} (%)			
Grunnlínugildi (meðaltal)	7,78	7,79	7,83
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-0,82	-0,93	-0,81
Mismunur miðað við glímepíríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,01[b] (-0,11; 0,09)	-0,12[b] (-0,22; -0,02)	N/A[c]
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	53,6	60,1	55,8
Líkamsþyngd			
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	86,8	86,6	86,6
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-4,2	-4,7	1,0
Mismunur miðað við glímepíríð (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-5,2[b] (-5,7; -4,7)	-5,7[b] (-6,2; -5,1)	N/A[c]

Samanburður við sítagliptín sem þrílyfjameðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi (52 vikur)		
	Kanaglíflózín 300 mg + metformín og súlfónýlúrealyf (n = 377)	**Sítagliptín 100 mg + metformín og súlfónýlúrealyf (n = 378)**
HbA_{1c} (%)		
Grunnlínugildi (meðaltal)	8,12	8,13
Breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-1,03	-0,66
Mismunur miðað við sítagliptín (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-0,37[b] (-0,50; -0,25)	N/A[c]
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	47,6	35,3
Líkamsþyngd		
Grunnlínugildi (meðaltal) í kg	87,6	89,6
% breyting frá grunnlínugildi (leiðrétt meðaltal)	-2,5	0,3
Mismunur miðað við sítagliptín (leiðrétt meðaltal) (95% CI)	-2,8[d] (-3,3; -2,2)	N/A[c]

[a] Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population) þar sem notast er við seinustu mælingu í rannsókn áður en farið er að meðhöndla blóðsykursfall.

[b] $p < 0,05$.

[c] Á ekki við.

[d] $p < 0,001$.

Kanaglíflózín í samsettri upphafsmeðferð með metformini

Kanaglíflózín var metið ásamt metformini í samsettri upphafsmeðferð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 þegar sérstakt mataræði og æfingar höfðu brugðist. Kanaglíflózín 100 mg og kanaglíflózín 300 mg í samsettri meðferð með metformini með forðaverkun leiddi til tölfræðilega marktækt meiri breytingar til batnaðar á HbA_{1C} miðað við sambærilega kanaglíflózín skammta (100 mg eða 300 mg) eingöngu eða metformin með forðaverkun eingöngu (tafla 8).

Tafla 8: Niðurstöður úr 26 vikna klínískri rannsókn með virkum samanburði með kanaglíflózíni í samsettri upphafsmeðferð með metformini*

Verkunarbreytur	**Metformin með forðalverkun (N = 237)**	**Kanaglíflózín 100 mg (N = 237)**	**Kanaglíflózín 300 mg (N = 238)**	**Kanaglíflózín 100 mg + metformin með forðaverkun (N = 237)**	**Kanaglíflózín 300 mg + metformin með forðaverkun (N = 237)**
HbA_{1c} (%)					
Upphafsgildi (meðaltal)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Breyting frá upphafsgildi (leiðrétt meðaltal)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78

Mismunur miðað við kanaglíflózín 100 mg (leiðrétt meðaltal) (95% CI) †				-0,40‡ (-0,59; -0,21)	
Mismunur miðað við kanaglíflózín 300 mg (leiðrétt meðaltal) (95% CI) †					-0,36‡ (-0,56; -0,17)
Mismunur miðað við metformin með forðaverkun (leiðrétt meðaltal) (95% CI) †		-0,06‡ (-0,26; 0,13)	-0,11‡ (-0,31; 0,08)	-0,46‡ (-0,66; -0,27)	-0,48‡ (-0,67; -0,28)
Sjúklingar (%) með HbA_{1c} < 7%	43	39	43	50§§	**57§§**
Líkamsþyngd					
Upphafsgildi (meðaltal) í kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
Breyting frá upphafsgildi í % (leiðrétt meðaltal)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Mismunur miðað við metformin með forðaverkun (leiðrétt meðaltal) (95% CI)†		-0,9§§ (-1,6; -0,2)	-1,8§ (-2,6; -1,1)	-1,4‡ (-2,1; -0,6)	-2,1‡ (-2,9; -1,4)

* Þýði sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat population)

† Meðaltal aðlagað að skýribreytum með aðferð minnstu kvaðrata þ.m.t. upphafsgildi og lagskiptingaþáttur

‡ Leiðrétt p = 0,001

§ Leiðrétt p < 0,01

§§ Leiðrétt p < 0,05

Sérstakir sjúklingahópar

Í þremur rannsóknum sem gerðar voru á sérstökum sjúklingahópum (aldraðir sjúklingar, sjúklingar með eGFR 30 ml/mín./1,73 m^2 til < 50 ml/mín./1,73 m^2 og sjúklingar í mikilli áhættu varðandi hjarta- og æðasjúkdóma) var kanaglíflózíni bætt við hjá sjúklingum sem voru á stöðugri sykursýkismeðferð (mataræði, einlyfjameðferð eða samsett meðferð).

Aldraðir

Alls 714 sjúklingar ≥ 55 ára til ≤ 80 ára (227 sjúklingar 65 ára til < 75 ára og 46 sjúklingar 75 ára til ≤ 80 ára) með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun á sykursýkismeðferð (blóðsykurslækkandi lyf og/eða á sérstöku mataræði ásamt æfingum) tóku þátt í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 26 vikur. Tölfræðilega marktækar (p < 0,001) breytingar frá grunnlínugildi HbA_{1c} miðað við lyfleysu -0,57% komu fram fyrir 100 mg einu sinni á sólarhring og -0,70% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Sjúklingar með eGFR 45 ml/mín./1,73 m^2 til < 60 ml/mín./1,73 m^2
Í samantektargreiningu hjá sjúklingum (N = 721) með upphafsgildi eGFR 45 ml/mín./1,73 m^2 til < 60 ml/mín./1,73 m^2, leiddi kanaglíflózín til lækkunar á HbA_{1c} sem hafði klíníska þýðingu samanborið við lyfleysu sem nam -0,47% fyrir kanaglíflózín 100 mg og -0,52% fyrir kanaglíflózín 300 mg. Sjúklingar með upphafsgildi eGFR 45 ml/mín./1,73 m^2 til < 60 ml/mín./1,73 m^2 sem fengu meðferð með 100 mg og 300 mg af kanaglíflózíni sýndu ávinning í meðalprósentubreytingu á líkamsþyngd samanborið við lyfleysu um -1,8% og -2,0%, talið í sömu röð.

Meirihluti sjúklinganna sem var með upphafsgildi eGFR 45 ml/mín./1,73 m^2 til < 60 ml/mín./1,73 m^2 notaði insúlín og/eða súlfónýlúrealyf (85% [614/721]). Í samræmi við viðbúna aukningu á blóðsykursfalli þegar lyf sem ekki er tengt við blóðsykursfall er bætt við insúlín og/eða súlfónýlúrealyf, kom fram aukning í tilvikum blóðsykursfalls þegar kanaglíflózíni var bætt við insúlín og/eða súlfónýlúrealyf (sjá kafla 4.8).

Fastandi glúkósi í plasma

Í fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu með kanaglíflózíni sem einlyfjameðferð eða viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, varð meðalbreyting frá grunnlínugildi fastandi glúkósa -1,2 mmól/l til -1,9 mmól/l fyrir kanaglíflózín 100 mg einu sinni á sólarhring og -1,9 mmól/l til -2,4 mmól/l fyrir kanaglíflózín 300 mg einu sinni á sólarhring miðað við lyfleysu. Þessar lækkanir voru viðvarandi meðferðartímabilið og nálægt hámarki eftir fyrsta meðferðardaginn.

Glúkósagildi eftir máltíð

Þegar notuð var blönduð máltíð sem álag, dró úr glúkósa eftir máltíð miðað við grunnlínugildi samanborið við lyfleysu eða um -1,5 mmól/l til -2,7 mmól/l fyrir kanaglíflózín 100 mg einu sinni á sólarhring og -2,1 mmól/l til -3,5 mmól/l fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring þegar kanaglíflózín var gefið sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð með einu eða tveimur blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku, vegna lækkunar á þéttni glúkósa fyrir máltíð og vegna minnkaðs glúkósa eftir máltíð.

Líkamsþyngd

Kanaglíflózín 100 mg og 300 mg einu sinni á sólarhring sem tví- eða þriggjalyfja viðbótarmeðferð með metformiíni olli tölfræðilega marktækri lækkun á líkamsþyngd á 26 vikum miðað við lyfleysu. Í tveimur 52 vikna rannsóknum með samanburði við virk lyf, þar sem gerður var samanburður á kanaglíflózíni við glimepiríði og sítagliptíni, varð viðvarandi og tölfræðilega marktæk meðaltalslækkun á líkamsþyngd fyrir kanaglíflózín sem viðbótarmeðferð við metformín -4,2% fyrir kanaglíflózín 100 mg og -4,7% fyrir 300 mg einu sinni á sólarhring samanborið við samsetninguna gímepíríð og metformín (1,0%) og -2,5% fyrir kanaglíflózín 300 mg einu sinni á sólarhring í samsettri meðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi samanborið við sítagliptín í samsettri meðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi (0,3%).

Hjá undirhópi sjúklinga (n = 208) úr samanburðarrannsókninni með virku lyfi á tvílyfjameðferð með metformíni, sem fóru í beinþéttnimælingu (DXA) og tölvusneiðmynd af kvið (CT) til þess að meta líkamssamsetningu, kom fram að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdarmissis með kanaglíflózíni var vegna taps á fitumassa þar sem tap innyflafitu og húðkviðfitu var svipað. Í klíníska rannsókn á eldri sjúklingum tóku 211 sjúklingar þátt í undirrannsókn á líkamssamsetningu með DXA líkams-samsetningargreiningu. Í ljós kom að u.þ.b. tveir þriðju hlutar þyngdartaps sem tengdist kanaglíflózíni voru vegna fitutaps miðað við lyfleysu. Engar þýðingarmiklar breytingar á beinþéttni voru í frauðbeini og skelbeini.

Blóðþrýstingur

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu varð meðaltalslækkun í slagbilsþrýstingi fyrir kanaglíflózín 100 mg -3,9 mmHg og fyrir 300 mg -5,3 mmHg, samanborið við lyfleysu (-0,1 mmHg) og minni áhrif á þanbilsþrýsting þar sem meðaltalsbreyting fyrir kanaglíflózín 100 mg var -2,1 mmHg og fyrir 300 mg var -2,5 mmHg, samanborið við lyfleysu (-0,3 mmHg). Ekki var greinanleg breyting á hjartsláttartíðni.

Sjúklingar með upphafsgildi HbA_{1c} > 10% til ≤ 12%

Í undirrannsókn á sjúklingum með upphafsgildi HbA_{1c} > 10% til ≤ 12%, með kanaglíflózín sem einlyfjameðferð, lækkaði HbA_{1c} miðað við upphafsgildi (ekki aðlagað að lyfleysu) um -2,13% og -2,56% fyrir kanaglíflózín 100 mg og 300 mg.

Niðurstöður með tilliti til hjarta og æða í CANVAS áætluninni

Áhrif kanaglíflózíns á tilvik hjarta- og æðasjúkdóma hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2 sem hafa staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm eða voru í hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóm (tveir eða fleiri áhættuþættir fyrir hjarta- og æðasjúkdómi), voru metin í CANVAS áætluninni (samþætt greining á CANVAS og CANVAS-R rannsóknunum). Þessar rannsóknir voru fjölsetra, fjölþjóðlegar, slembaðar, tvíblindar rannsóknir með samsíða hópum með svipuðum skilyrðum við inntöku og útilokun frá rannsókn og sjúklingaþýði. CANVAS áætlunin bar saman hættuna á að fá alvarlegt tilvik hjarta- og æðasjúkdóms (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE), skilgreint sem samsetning dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slag sem ekki leiddi til dauða, milli kanaglíflózíns og lyfleysu með bakgrunnsmeðferð með hefðbundinni meðferð við sykursýki og hjarta- og æðasjúkdómum vegna æðakölkunar.

Í CANVAS var einstaklingum slembiraðað 1:1:1 til að fá kanaglíflózín 100 mg, kanaglíflózín 300 mg eða samsvarandi lyfleysu. Í CANVAS-R var einstaklingum slembiraðað 1:1 til að fá kanaglíflózín 100 mg eða samsvarandi lyfleysu og títrun upp í 300 mg var leyfð (á grundvelli þolanleika og blóðsykursástands) eftir viku 13. Aðlaga mátti samhliða sykursýkismeðferð og meðferð við æðakölkun í samræmi við hefðbundna meðferð við þessum sjúkdómum.

Samtals 10.134 sjúklingar fengu meðferð (4.327 í CANVAS og 5.807 í CANVAS-R; samtals 4.344 slembiraðað á lyfleysu og 5.790 á kanaglíflózín) og meðallengd útsetningar var 149 vikur (223 vikur í CANVAS og 94 vikur í CANVAS-R). Staða lifunar náðist fyrir 99,6% þátttakenda í rannsóknunum. Meðaltalsaldur var 63 ára og 64% voru karlar. Sextíu og sex prósent þátttakenda höfðu sögu um staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm, með 56% sem höfðu sögu um kransæðasjúkdóm, 19% um heilaæðasjúkdóm og 21% um útlægan æðasjúkdóm; 14% höfðu sögu um hjartabilun.

Meðaltals HbA_{1c} við upphaf var 8,2% og meðaltímalengd með sykursýki var 13,5 ár.

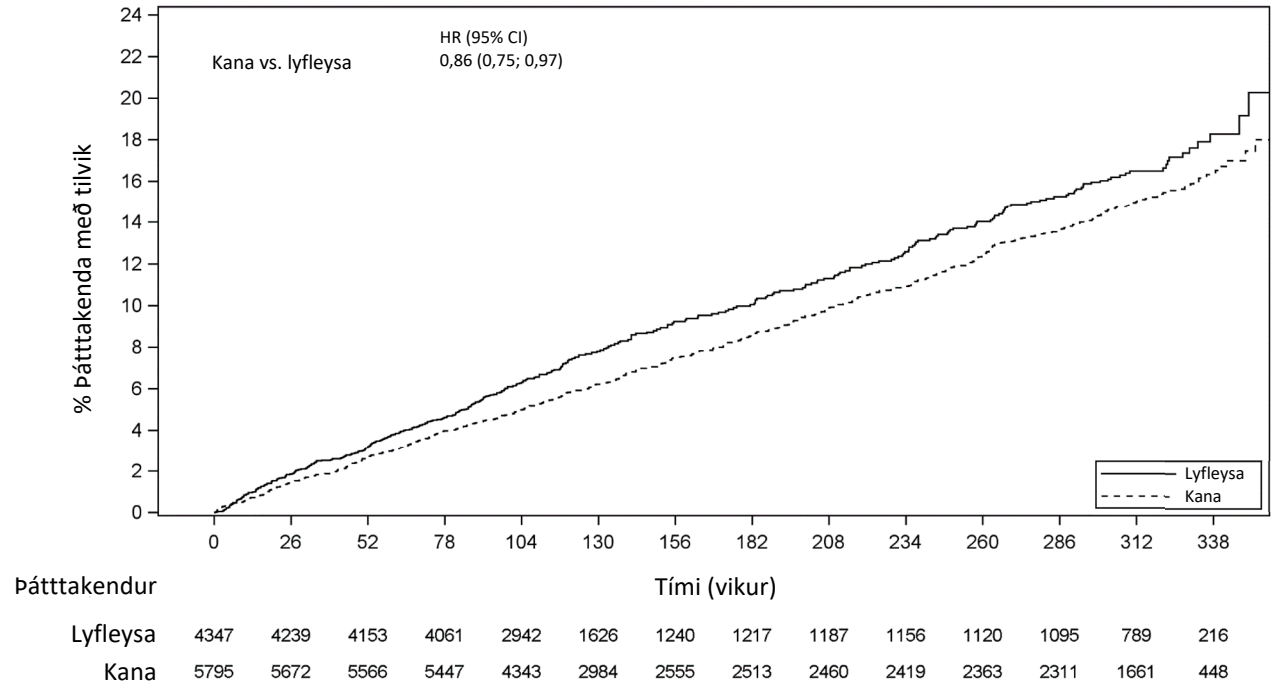
Nýrnastarfsemi í upphafi var eðlileg eða vægt skert hjá 80% sjúklinga og meðalskert hjá 20% sjúklinga (meðaltals eGFR 77 ml/mín./1,73 m^2). Við upphaf fengu sjúklingar meðferð með einu eða fleiri sykursýkislyfi þ.á m. metformíni (77%), insúlíni (50%) og súlfónýlúrealyfi (43%).

Aðalendapunktur í CANVAS áætluninni var tíminn að fyrsta alvarlega tilviki hjarta- og æðasjúkdóms. Aukaendapunktar innan raðbundinnar skilyrtrar tilgátuprófunar voru dánartíðni af öllum ástæðum og dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma.

Sjúklingar í samsafni kanaglíflózín hópanna (safngreining á kanaglíflózín 100 mg, kanaglíflózín 300 mg og kanaglíflózín títrað upp frá 100 mg í 300 mg) voru með lága tíðni alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóms í samanburði við lyfleysu: 2,69 samanborið við 3.15 sjúklinga fyrir hver 100 sjúklingaár (áhættuhlutfall safngreiningarinnar: 0,86; 95% öryggisbil (0,75, 0,97).

Á grundvelli Kaplan-Meier grafs fyrir fyrsta alvarlega tilvik hjarta- og æðasjúkdóms, sem sýnt er hér fyrir neðan, sést fækkun á alvarlegum tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma í hópnum sem fékk kanaglíflózín strax í viku 26 og var viðhaldið til loka rannsókarinnar (sjá mynd 1).

Mynd 1: Tími að fyrsta tilviki alvarlegs hjarta- og æðasjúkdóms

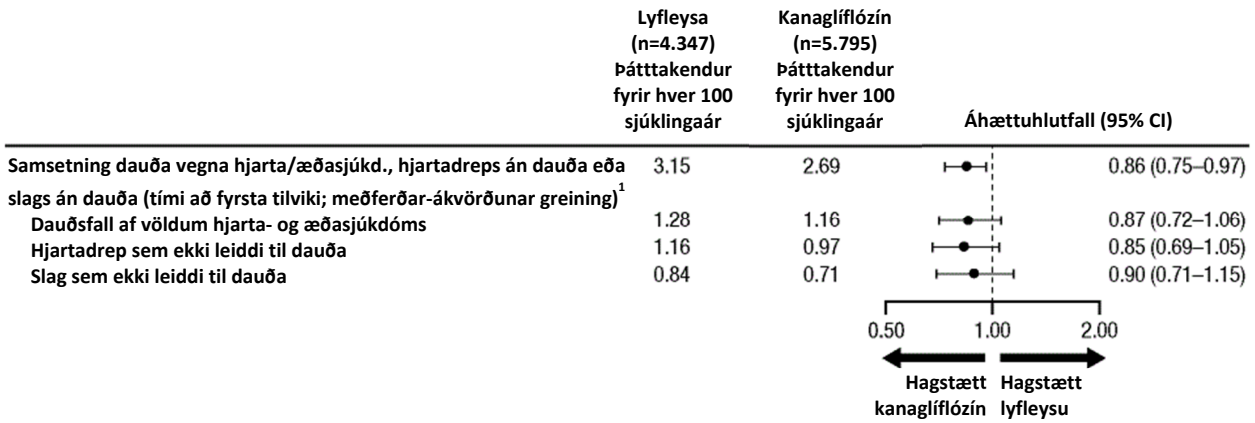


Þátttakendur														
	0	26	52	78	104	130	156	182	208	234	260	286	312	338
Lyfleysa	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Kana	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448

Sjúklingar með eGFR 30 til <60 ml/mín./1,73 m^2 voru 2.011. Niðurstöður varðandi alvarleg tilvik hjarta- og æðasjúkdóma voru í samræmi við heildarniðurstöður.

Hver þáttur alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma var með í heildarsamsetningunni eins og sést á mynd 2. Niðurstöður fyrir 100 mg og 300 mg skammta kanaglíflózín voru í samræmi við niðurstöður fyrir samsafn skammtahópanna.

Mynd 2: Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunktinn og þætti hans



[1] P gildi fyrir yfirburði (2-liða) = 0,0158.

Dauðsföll af öllum orsökum

Í sameinaða hópnum sem fékk kanaglíflózín var áhættuhlutfall fyrir dauðsföll af öllum orsökum samanborið við lyfleysu 0,87 (0,74, 1,01).

Hjartabilun sem þarfnast sjúkrahúsinnlagnar

Kanaglíflózín minnkaði hættuna á hjartabilun sem þarfnaðist sjúkrahúsinnlagnar samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall: 0,67; 95% öryggisbil (0,52, 0,87))

Endapunktar með tilliti til nýrna

Í CANVAS áætluninni var áhættuhlutfallið (HR) fyrir tíma að fyrsta greinda tilviki nýrnakvilla (tvöföldun kreatíníns í sermi, þörf á skilun eða nýrnaígræðslu (renal-replacement therapy) og dauði af völdum nýrnasjúkdóms) 0,53 (95% CI: 0,33; 0,84) fyrir kanaglíflózín (0,15 tilvik á hver 100 sjúklingaár) í samanburði við lyfleysu (0,28 tilvik á hver 100 sjúklingaár). Auk þess minnkaði kanaglíflózín framgang albúmínmigu, 25,8% samanborið við lyfleysu 29,2% (HR: 0,73; 95% CI: 0,67; 0,79) hjá sjúklingum með eðlilega albúmínmigu eða öralbúmínmigu í upphafi.

Kanaglíflózín 100 mg hefur einnig verið rannsakað hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2 og nýrnasjúkdóm tengdan sykursýki með eGFR 30 til < 90 ml/mín./1,73 m^2 og albúmínmigu (> 33,9 til 565,6 mg/mmól af kreatíníni). Engar upplýsingar liggja fyrir um föstu samsetninguna kanaglíflózín / metformín hjá þessum sjúklingum.

Metformín

Í framvirkri, slembiraðaðri rannsókn (UKPDS) hefur verið sýnt fram á langtímaávinning af gaumgæfilegri blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Við greiningu á niðurstöðum fyrir of þunga sjúklinga sem fengu metformín eftir að mataræði eitt sér hafði brugðist kom eftirfarandi í ljós:

- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum fylgikvillum hjá metformínhópi (29,8 tilvik/1.000 sjúklingaár) miðað við mataræði eitt sér (43,3 tilvik/1.000 sjúklingaár), p = 0,0023 og miðað við hópana á einlyfjameðferð með súlfónýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu (40,1 tilvik/1.000 sjúklingaár), p = 0,0034
- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkistengdum dauðsföllum: metformín 7,5 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 12,7 tilvik/1.000 sjúklingaár, p = 0,017
- marktækt minni heildarhætta á dauðsföllum í heild: metformín 13,5 tilvik/1.000 sjúklingaár miðað við mataræði eitt sér 20,6 tilvik/1.000 sjúklingaár, (p = 0,011) og miðað við hópana á einlyfjameðferð með súlfónýlúrealyfi og insúlíni í sameiningu 18,9 tilvik/1.000 sjúklingaár (p = 0,021)
- marktækt minni heildarhætta á hjartadrepi: metformín 11 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 18 tilvik/1.000 sjúklingaár, (p = 0,01).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Vokanamet hjá öllum undirhópum barna við sykursýki tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Vokanamet

Jafngildisrannsókn sem gerð var á heilbrigðum einstaklingum sýndi að samsettu töflurnar af Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg og 150 mg/1.000 mg eru jafngildar og samhliða gjöf af sambærilegum skömmtum af kanaglíflózíni og metformíni í hvort í sinni töflunni.

Gjöf Vokanamet 150 mg/1.000 mg með mat sýndi enga breytingu í heildarútsetningu á kanaglíflózíni. Engin breyting var á AUC fyrir metformín; samt sem áður minnkaði meðaltals hámarksþéttni metformíns í plasma um 16% þegar gefið með mat. Seinkun á hámarksþéttni í plasma kom fram hjá báðum efnunum (2 klst. fyrir kanaglíflózín og 1 klst. fyrir metformín) þegar gefið eftir máltíð. Þessar breytingar eru ekki taldar klínískt mikilvægar. Þar sem mælt er með því að taka metformín með mat til að draga úr tíðni aukaverkana á meltingarfæri þá er ráðlagt að taka Vokanamet með mat til að draga úr óþægindum í meltingarfærum sem tengjast metformíni.

Kanaglíflózín

Lyfjahvörf kanaglíflózíns eru í meginatriðum svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki tegund 2. Eftir inntöku á stökum 100 mg og 300 mg skammti hjá heilbrigðum einstaklingum frásogast kanaglíflózín hratt og hámarksplasmaþéttni (miðgildi t_{max}) var náð 1 klst. til 2 klst. eftir gefinn skammt. C_{max} og AUC fyrir kanaglíflózín í plasma jókst í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 50 mg til 300 mg. Lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) (sem meðalgildi ± staðalfrávik) var 10,6 ± 2,13 klst. fyrir 100 mg og 13,1 ± 3,28 klst. fyrir 300 mg. Jafnvægi var náð eftir 4 daga til 5 daga með skömmtuninni kanaglíflózín 100 mg til 300 mg einu sinni á sólarhring. Lyfjahvörf kanaglíflózíns eru ekki háð tíma og það safnast fyrir í plasma í allt að 36% eftir endurtekna 100 mg og 300 mg skammta.

Frásog

Meðalgildi heildaraðgengis eftir inntöku kanaglíflózíns er u.þ.b. 65%. Fituríк fæða samhliða gjöf kanaglíflózíns hafði engin áhrif á lyfjahvörf kanaglíflózíns, því má taka kanaglíflózín með mat eða án (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Meðalgildi dreifingarrúmmáls (V_d) kanaglíflózíns við jafnvægi var 83,5 lítrar eftir staka innrennslisgjöf í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum, sem bendir til mikillar dreifingar í vefi. Kanaglíflózín er í miklum mæli bundið próteinum í plasma (99%), aðallega albúmíni. Próteinbinding er óháð plasmaþéttni kanaglíflózíns. Ekki er merkjanleg breyting á próteinbindingu í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Umbrot

O-glúkúrónering er aðalumbrots- og útskilnaðarleið kanaglíflózíns, sem verður aðallega fyrir glúkúróneringu fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT2B4 í tvö óvirk *O*-glúkúróníð umbrotsefni. Umbrot kanaglíflózín fyrir tilstilli CYP3A4 (oxun) er minniháttar (u.þ.b. 7%) hjá mönnum.

Í *in vitro* rannsóknum hamlaði kanaglíflózín ekki sýtókróm P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 né virkjaði CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 við hærri þéttni en við meðferðarskammta. Ekki komu fram klínískt mikilvæg áhrif á CYP3A4 *in vivo* (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Eftir inntöku staks skammt af [^{14}C] kanaglíflózíni hjá heilbrigðum einstaklingum, 41,5%, 7,0% og 3,2% af gefnum geislamerktum skammti fannst í hægðum sem kanaglíflózín, hýdroxýlerað umbrotsefni og *O*-glúkúróníð umbrotsefni, talið í sömu röð. Lifrarþarmahringrás kanaglíflózíns var hverfandi.

U.þ.b. 33% af gefnum geislamerktum skammti skilst út með þvagi, aðallega sem *O*-glúkúróníð umbrotsefni (30,5%). Minna en 1% af skammtinum skilst út sem óbreytt kanaglíflózín í þvagi. Nýrnaúthreinsun 100 mg og 300 mg skammta af kanaglíflózíni var á bilinu 1,30 ml/mín. til 1,55 ml/mín.

Úthreinsun kanaglíflózíns er lítil, meðal heildarúthreinsun er u.þ.b. 192 ml/mín. hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf í bláæð.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi
Lyfjahvörf kanaglíflózíns 200 mg voru metin í einskammta opinni rannsókn og mat lagt á sjúklinga með mismikið skerta nýrnastarfsemi (flokkað samkvæmt CrCl byggt á Cockroft-Gault jöfnunni) borið saman við heilbrigða einstaklinga. Í rannsókninni voru 8 einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl ≥ 80 ml/mín.), 8 einstaklingar með vægt skerta (CrCl 50 ml/mín. til < 80 ml/mín.), 8 einstaklingar með í meðallagi mikið skerta (CrCl 30 ml/mín. til < 50 ml/mín.) og 8 einstaklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) og einnig 8 með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun.

C_{max} fyrir kanaglíflózín jókst í meðallagi mikið eða um 13% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 29% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 29% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en ekki hjá sjúklingum sem voru í skilun. Miðað við hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC fyrir kanaglíflózín um u.þ.b. 17% hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 63% hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 50% hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, en var svipuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Óverulega er hægt að fjarlægja kanaglíflózín með blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi
Miðað við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi er hlutfall margfeldismeðaltals C_{max} og AUC_{∞} fyrir kanaglíflózín 107% og 110%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk A (vægt skert lifrarstarfsemi) og 96% og 111%, hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk B (meðalskert) lifrarstarfsemi eftir gjöf staks 300 mg skammts af kanaglíflózíni.
Ekki er talið að þessi munur hafi klíníska þýðingu.

Aldraðir (≥ 65 ára)
Aldur hafði enga klíníska þýðingu í sambandi við lyfjahvörf kanaglíflózíns byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Börn
Í 1. stigs rannsókn hjá börnum voru lyfjahvörf og lyfhrif kanaglíflózíns skoðuð hjá börnum og unglingum á aldrinum ≥ 10 til < 18 ára með sykursýki af tegund 2. Þau lyfjahvörf og lyfhrif sem komu fram voru í samræmi við niðurstöður hjá fullorðnum.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar
Lyfjaerfðafræði
Bæði UGT1A9 og UGT2B4 geta orðið fyrir genafjölbreytni. Í samantektargreiningu á klínískum gögnum kom í ljós 26% aukning á AUC fyrir kanaglíflózín hjá UGT1A9*1/*3 berum og 18% hjá UGT2B4*2/*2 berum. Ekki er gert ráð fyrir að þessi aukna útsetning fyrir kanaglíflózíni skipti máli klínískt. Áhrif þess að vera með hreina arfgerð (UGT1A9*3/*3, tíðni < 0,1%) eru líklega greinilegri en hafa ekki verið rannsökuð.

Kyn, kynþáttur/uppruni og líkamsþyngdarstuðull hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf kanaglíflózíns samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Metformín

Frásog

Eftir skammt til inntöku af metformínhýdróklóríði næst C_{max} eftir 2,5 klst. (t_{max}). Nýting 500 mg eða 850 mg metformínhýdróklóríð töflu er um 50-60% í heilbrigðum einstaklingum. Eftir inntöku var ófrásogað magn sem fannst í hægðum 20-30%.

Eftir gjöf til inntöku er frásog metformíns mettanlegt og ófullkomið. Gengið er út frá að lyfjahvörf metformínfrásogs séu ekki línuleg.

Við venjulega skammta og skammtaáætlanir metformíns næst stöðug plasmaþéttni innan 24-48 klst. og er hún yfirleitt undir 1 µg/ml. Í klínískum samanburðarrannsóknum fór C_{max} ekki yfir 5 µg/ml, jafnvel við hámarksskammta.

Matur dregur úr frásogi metformíns og seinkar því lítillega. Eftir að 850 mg skammtur hafði verið gefinn til inntöku varð vart við 40% lægri hámarksþéttni í plasma, 25% lækkun á AUC og 35 mín. lengri tíma þar til hámarksþéttni í plasma var náð. Ekki er vitað um klínískt vægi þessara niðurstaðna.

Dreifing

Próteinbinding í plasma er hverfandi. Metformín fer inní rauðu blóðkornin. Hámarksþéttni í blóði er lægri en hámarksþéttni í plasma og næst um það bil á sama tíma. Rauðu blóðkornin auka sennilega dreifingarými. Meðal V_d er á bilinu 63–276 l.

Umbrot

Metformín skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst í mönnum.

Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun metformíns er 400 ml/mín. og gefur það til kynna að metformínhýdróklóríð skiljist út með gaukulsíun og píplaseytingu. Eftir skammt til inntöku er sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs um 6,5 klst.
Sé nýrnastarfsemi skert minnkar nýrnaúthreinsun í hlutfalli við kreatínínúthreinsun og lengist því helmingunartími brotthvarfs sem leiðir til hækkaðra gilda metformíns í plasma.

Börn

Rannsókn á stökum skammti: Eftir staka skammta af metformínhýdróklóríði 500 mg voru lyfhrifin hjá börnum svipuð þeim sem sáust hjá fullorðnum heilbrigðum einstaklingum.

Rannsókn á endurteknum skömmtum: Upplýsingar einskorðast við eina rannsókn. Eftir endurtekna skammta af 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 7 daga hjá börnum minnkaði hámarksC_{max} um 33%

og AUC_{0-t} um 40% samanborið við fullorðna einstaklinga með sykursýki sem fengu endurtekna skammta af 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 14 daga. Þetta hefur takmarkað klínískt mikilvægi þar sem aðlögun skammta er einstaklingsbundin og metin út frá blóðsykursstjórnun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Kanaglíflózín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Engin áhrif af kanaglíflózíni komu í ljós á frjósemi og frumstig þroska fóstursvísa hjá rottum við útsetningu sem var allt að 19-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Í rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum kom fram seinkun á beinmyndun ristarbeins við altæka útsetningu sem var 73-falt og 19-falt hærri en klínísk útsetning við 100 mg og 300 mg skammta. Ekki er þekkt hvort hægt sé að rekja seinkun á beinmyndun til áhrifa kanaglíflózíns á kalsíumsamvægi sem sést hjá fullorðnum rottum.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu leiddi kanaglíflózín, sem var gefið kvenrottum frá 6. degi þungunar til 20. dags mjólkurgjafar, til lækkunar á líkamsþyngd hjá karl- og kvenafkvæmum við skammta sem höfðu eiturverkun hjá móður > 30 mg/kg/sólarhring (útsetning ≥ 5,9-föld útsetning fyrir kanaglíflózíni hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt). Eiturverkun hjá móður var bundin við minnkaða líkamsþyngdaraukningu.

Rannsókn á ungum rottum sem fengu kanaglíflózín frá 1. degi til og með 90. dags eftir fæðingu sýndi ekki aukið næmi samanborið við áhrif sem komu fram hjá fullorðnum rottum. Samt kom útvíkkun nýrnaskjóðu í ljós við mörk um engin merkjanleg áhrif (No Observed Effect Level [NOEL]) við útsetningu sem var 2,4-föld klínísk útsetning við 100 mg skammt og 0,6-föld útsetning við 300 mg skammt og sem gekk ekki að fullu til baka á u.þ.b. 1 mánaðar batatímabili. Varanlegar niðurstöður varðandi nýru hjá ungum rottum má að öllum líkindum rekja til minnkaðrar hæfni nýrans sem er að þroskast til að hafa stjórn á auknu þvagmagni af völdum kanaglíflózíns þar sem starfrænn þroski nýrna hjá rottum heldur áfram í 6 vikur eftir fæðingu.

Kanaglíflózín jók ekki tíðni æxla hjá karl- og kvenmúsum í tveggja ára rannsókn með skömmtum sem voru 10, 30 og 100 mg/kg. Stærsti skammturinn 100 mg/kg leiddi til u.þ.b. 14-falds klínísks 300 mg skammts, byggt á AUC útsetningu. Kanaglíflózín jók tíðni millivefsinnseytifruma (Leydig cell) æxla í eista hjá karlrottum eftir alla skammta sem prófaðir voru (10, 30 og 100 mg/kg), minnsti skammturinn 10 mg/kg er u.þ.b. 1,5-faldur klínískur 300 mg skammtur, byggt á AUC útsetningu. Stærri kanaglíflózín skammturinn (100 mg/kg) hjá karl- og kvenrottum jók tíðni krómfíklaæxlis og æxlis í nýrnapíplum. Byggt á AUC útsetningu, eru mörk um engin merkjanleg áhrif (NOEL) 30 mg/kg/sólarhring fyrir krómfíklaæxli og æxli í nýrnapíplum u.þ.b. 4,5-föld útsetning eftir klínískan sólarhringsskammt sem er 300 mg. Byggt á forklínískum og klínískum rannsóknum á verkunarhætti er talið að millivefsinnseytifrumaæxli, æxli í nýrnapíplum og krómfíklaæxli séu sértæk fyrir rottur. Æxli í nýrnapíplum og krómfiklaæxli af völdum kanaglíflózíns hjá rottum virðist vera vegna vanfrásogs kolvetna sem afleiðing hömlunar kanaglíflózíns á SGLT1 í þörmum hjá rottum. Klínískar rannsóknir á verkunarhætti hafa ekki sýnt fram á vanfrásog kolvetna hjá mönnum við skammta kanaglíflózíns sem eru allt að 2-faldur ráðlagður klínískur hámarksskammtur. Millivefsinnseytifrumaæxli tengjast auknu gulbúshormóni, sem þekkt er að taki þátt í myndun millivefsinnseytifrumaæxlis hjá rottum. Í 12 vikna klínískri rannsókn var ekki aukning á óörvuðu gulbúshormóni hjá karlkyns sjúklingum sem fengu meðferð með kanaglíflózíni.

Metformín

Forklíniskar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

Umhverfismat: Ekki er búist við neinum umhverfisáhrifum við klíniska notkun, hvorki fyrir virka efnið kanaglíflózín né metformín sem eru í Vokanamet.

Kanaglíflózín/metformín

Samkvæmt rannsókn sem gerð var á fósturþroska í rottum þá olli metformín (300 mg/kg/sólarhring) vöntun/ófullkominni beinmyndun á meðan kanaglíflózín eitt sér (60 mg/kg/sólarhring) hafði engin áhrif. Þegar kanaglíflózín/metformín var gefið í skammtinum 60/300 mg/kg/sólarhring (gildi útsetningar var 11 og 13 sinnum klínísk útsetning fyrir kanaglíflózín og metformín, talið í sömu röð við skammtana 300/2000 mg) voru áhrifin meira afgerandi samanborið við metformín eitt sér.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Hýprómellulósi
Natríumkroskarmellósi
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Makrógól (3350)
Pólý(vínýlalkóhól)
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnoxíð (E172)
Svart járnoxíð (E172)

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Macrógól (3350)
Pólý(vínýlalkóhól)
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnoxíð (E172)
Gult járnoxíð (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Makrógól (3350)
Pólý(vínýlalkóhól)
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)

Gult járnoxíð (E172)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Makrógól (3350)
Pólý(vínýlalkóhól)
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnoxíð (E172)
Svart járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE glas með barnalæsingu, innsigli og rakadrægu efni.
Glösin innihalda 20 eða 60 filmuhúðaðar töflur.

Pakkningastærðir:
1 x 20 filmuhúðaðar töflur
1 x 60 filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning inniheldur 180 (3 x 60) filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/14/918/001 (20 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/002 (60 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/003 (180 filmuhúðaðar töflur)

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/14/918/004 (20 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/005 (60 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/006 (180 filmuhúðaðar töflur)

Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/14/918/007 (20 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/008 (60 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/009 (180 filmuhúðaðar töflur)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/14/918/010 (20 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/011 (60 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/012 (180 filmuhúðaðar töflur)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. apríl 2014.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. desember 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
kanaglíflózín/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflózíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
20 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 filmuhúðaðar töflur)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg - 20 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg - 60 filmuhúðaðar töflur)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 filmuhúðaðar töflur)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg - 20 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg - 60 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

vokanamet 50 mg/850 mg töflur
vokanamet 50 mg/1.000 mg töflur
vokanamet 150 mg/850 mg töflur

vokanamet 150 mg/1.000 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
kanaglíflózín/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflózíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
20 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 filmuhúðaðar töflur)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg - 20 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg - 60 filmuhúðaðar töflur)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 filmuhúðaðar töflur)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg - 20 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg - 60 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI FYRIR FJÖLPAKKNINGU SEM SAMANSTENDUR AF 3 PAKKNINGUM (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
kanaglíflózín/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflózíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
Fjölpakkning: 180 (3 pakkningar með 60) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

vokanamet 50 mg/850 mg töflur
vokanamet 50 mg/1.000 mg töflur
vokanamet 150 mg/850 mg töflur
vokanamet 150 mg/1.000 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR 1 HLUTA AF FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
kanaglíflózín/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflózíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
60 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu með 3 glösum, má ekki selja sérstaklega.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

vokanamet 50 mg/850 mg töflur
vokanamet 50 mg/1.000 mg töflur
vokanamet 150 mg/850 mg töflur
vokanamet 150 mg/1.000 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI, HLUTI AF FJÖLPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
kanaglíflózín/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflózíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
60 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkningu með 3 glösum, má ekki selja sérstaklega.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

kanaglíflózín/metformínhýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vokanamet og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vokanamet
3. Hvernig nota á Vokanamet
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vokanamet
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vokanamet og við hverju það er notað

Vokanamet inniheldur tvö mismunandi virk efni, kanaglíflózín og metformín. Þetta eru tvö lyf sem vinna saman en á mismunandi hátt að því að lækka blóðsykurgildi og geta hjálpað við að fyrirbyggja hjartasjúkdóm hjá fullorðnum með sykursýki tegund 2.

Þetta lyf má nota eitt og sér eða með öðrum lyfjum sem notuð eru við meðferð á sykursýki tegund 2 og lækka sykur í blóði (t.d. insúlín, DPP-4 hemlar [eins og sítagliptín, saxagliptín og linagliptín], súlfónýlúrealyf [eins og glimepíríð og glípizíð] eða píóglítazón). Ef til vill færðu nú þegar eitt eða fleiri þessara lyfja við sykursýki tegund 2. Vokanamet er notað þegar ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðsykurgildum með metformíni einu sér eða með öðrum sykursýkislyfjum. Ef þú ert að nota bæði kanaglíflózín og metformín sem stakar töflur getur Vokanamet komið í stað þeirra í einni töflu.

Mikilvægt er að fylgja áfram leiðbeiningum læknisins eða hjúkrunarfræðingsins um mataræði og æfingar.

Hvað er sykursýki tegund 2?
Sykursýki tegund 2 er ástand sem verður þegar líkaminn getur ekki framleitt nóg insúlín og það insúlín sem líkaminn framleiðir starfar ekki eins vel og það ætti að gera. Líkaminn getur einnig framleitt of mikinn sykur. Þegar það gerist safnast sykur (glúkósi) fyrir í blóði. Þetta getur leitt til alvarlegs heilsufarsvanda eins og hjartasjúkdóms, nýrnasjúkdóms, blindu og aflimunar.

2. Áður en byrjað er að nota Vokanamet

Ekki má nota Vokanamet
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir kanaglíflózíni, metformíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- ef þú er með lifrarvandamál
- ef þú ert með alvarlega skerta nýrnastarfsemi
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“ hér á eftir) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu
- ef þú hefur orðið fyrir miklu vökvatapi (ofþornun), t.d. vegna langvarandi eða alvarlegs niðurgangs eða ef þú hefur kastað oft upp á stuttum tíma.
- ef þú færð fordá af völdum sykursýki
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall eða ert með alvarlegar blóðrásartruflanir svo sem lost eða öndunarerfiðleika
- ef þú neytir áfengis í óhófi (annaðhvort daglega eða öðru hvoru)
- ef þú ert með eða hefur nýlega fengið hjartabilun.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Hætta á mjólkursýrublóðsýringu
Vokanamet getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnisskorti (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).
Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá lækninum.

Hættu tímabundið að taka Vokanamet ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort (verulegt tap á líkamsvökvum) svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, mikil útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá lækninum.

Hættu að taka Vokanamet og talaðu tafarlaust við lækni eða farðu á næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar, þar sem þetta ástand getur leitt til dás.
Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:
- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur
- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur

Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Vokanamet er notað og meðan á meðferðinni stendur:
- varðandi hvað sé hægt að gera til að koma í veg fyrir vökvaskort (sjá merki um ofþornun í kafla 4).
- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 vegna þess að þá á ekki að nota Vokanamet
- ef þú finnur fyrir hröðu þyngdartapi, ógleði, uppköstum, magaverk, óhemjumiklum þorsta, hraðri og djúpri öndun, ringlun, óvenjulegri syfju eða þreytu, sætri lykt af andardrættinum, sætu eða málmkenndu bragði í munni eða ef breytt lykt er af þvagi eða svita, skaltu tafarlaust tala við lækninn eða fara á næsta sjúkrahús. Þetta geta verið einkenni ketónblóðsýringar vegna sykursýki – mjög sjaldgæft en alvarlegt vandamál, stundum lífshættulegt, sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns ketóna í þvagi eða blóði sem kemur fram í rannsóknum. Hætta á ketónblóðsýringu vegna sykursýki getur aukist vegna langvarandi föstu, mikillar

áfengisneyslu, vökvaskorts, ef insúlínskammtur er minnkaður skyndilega eða ef aukin þörf er á insúlíni vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- ef þú hefur einhvern tímann verið með alvarlegan hjartasjúkdóm eða fengið heilaslag
- ef þú notar lyf til að lækka blóðþrýstinginn eða hefur einhvern tímann verið með lágan blóðþrýsting. Frekari upplýsingar er að finna í kaflanum hér fyrir neðan „Notkun annarra lyfja samhliða Vokanamet“.
- ef þú hefur gengist undir aflimun neðri útlims.
- mikilvægt er að skoða fæturna reglulega og fylgja öðrum ráðleggingum heilbrigðisstarfsmanna um fótaumhirðu og fullnægjandi vökvainntöku. Þú skalt tafarlaust hafa samband við lækninn ef þú tekur eftir sárum eða blettum eða ef þú finnur fyrir eymslum eða verkjum í fótum. Nokkrar rannsóknir benda til að notkun kanaglíflózíns geti stuðlað að hættu á aflimun neðri útlims (aðallega táar og hluta fótar frá tám að hæl).
- hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða á svæðinu milli kynfæra og endaþarms ásamt hita eða almennum lasleika. Þetta gætu verið einkenni mjög sjaldgæfrar en alvarlegrar eða jafnvel lífshættulegrar sýkingar sem kallast drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, sem eyðileggur vefinn undir húðinni. Drepmyndandi fellsbólgu verður að meðhöndla tafarlaust.
- ef þú ert með merki um sveppasýkingu í kynfærum, svo sem ertingu, kláða, óvenjulega útferð eða lykt.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu í nýrum eða þvagfærum ásamt hita. Læknirinn gæti sagt þér að hætta töku Vokanamet þangað til þér hefur batnað.

Nýrnastarfsemi
Áður en byrjað er að nota lyfið og meðan á meðferð með Vokanamet stendur verða nýrun rannsökuð með blóðprófi. Læknirinn mun athuga nýrnastarfsemina a.m.k. einu sinni á ári eða oftar ef þú ert í hópi aldraðra og/eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

Skurðaðgerð
Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Vokanamet meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Vokanamet.

Læknirinn mun ákveða hvort þú þarft einhverja aðra meðferð til að stjórna blóðsykrinum á meðan þú hættir að taka Vokanamet. Það er mikilvægt að þú fylgir vandlega leiðbeiningum frá lækninum.

Sykur í þvagi
Vegna verkunarháttar kanaglíflózíns mælist þvagið jákvætt fyrir sykri (glúkósa) meðan lyfið er notað.

Börn og unglingar
Vokanamet er ekki ráðlagt hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára vegna þess að upplýsingar eru ekki til um þessa sjúklinga.

Notkun annarra lyfja samhliða Vokanamet
Ef þú þarft að fá inndælingu með skuggaefni sem inniheldur joð í blóðrásina, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Vokanamet fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Vokanamet.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta lyf getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun þessa lyfs. Hugsanlega er þörf á fleiri rannsóknum á blóðsykri og nýrnastarfsemi, eða læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af Vokanamet. Það er sérstaklega mikilvægt að nefna eftirfarandi:

- insúlín eða súlfónýlúrealyf (t.d. glímepíríð eða glípizíð) við sykursýki – læknirinn getur þurft að minnka skammtinn til þess að koma í veg fyrir of lágan blóðsykur (blóðsykursfall)
- lyf sem auka þvagmyndun (þvagræsilyf)
- jóhannesarjurt (náttúrulyf við þunglyndi)
- karbamazepín, phenýtóín eða phenóbarbital (lyf notuð til þess að hafa stjórn á flogum)
- litíum (lyf notað til meðferðar við geðhvarfasýki)
- efavírenz og rítónavír (lyf við HIV sýkingu)
- rífampicín (sýklalyf notað við berklum)
- kólestýramín (lyf notað til þess að lækka kólesteról í blóði). Sjá kafla 3 „Notkun lyfsins“
- digoxín eða digitoxín (lyf við ákveðnum hjartavandamálum). Athuga þarf magn digoxíns eða digitoxíns í blóði ef þessi lyf eru notuð samhliða Vokanamet
- dabigatran (blóðþynningarlyf sem minnkar hættuna á myndun blóðsega)
- lyf sem innihalda alkóhól. Sjá kafla „Notkun Vokanamet með áfengi“.
- címetidín (lyf notað við magakvillum)
- barksterar (notaðir til að meðhöndla ýmiskonar ástand, eins og alvarlega húðbólgu eða astma) sem er gefið til inntöku, í sprautu eða til innöndunar
- beta-2 örvar (eins og salbútamól eða terbútalín) notað til að meðhöndla astma
- lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgum (bólgueyðandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbúprófen og celekoxíb)
- ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (ACE-hemlar og angíótensín II-viðtakablokkar)

Notkun Vokanamet með áfengi
Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan þetta lyf er tekið þar sem það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu. Sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Meðganga og brjóstagjöf
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki á að nota kanaglíflózín, sem er eitt af virku efnum Vokanamet, á meðgöngu. Leitið ráða hjá lækninum um hvernig best sé að hafa stjórn á blóðsykrinum án notkunar Vokanamet um leið og þungun hefur verið staðfest.

Ekki á að nota þetta lyf ef barn er haft á brjósti. Ræddu við lækninn um hvort þú ættir að hætta að taka þetta lyf eða hætta brjóstagjöf.

Akstur og notkun véla
Vokanamet hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs, hjólreiða og notkunar tækja eða véla. Samt sem áður hefur verið greint frá sundli og vægum svima, sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs, hjólreiða og notkunar tækja eða véla.

Þegar Vokanamet er notað með öðrum sykursýkislyfjum, svokölluðum súlfónýlúrealyfjum (eins og glímepíríði eða glípizíði) eða insúlíni getur hætta á of lágum blóðsykri aukist (blóðsykursfall). Einkennin eru m.a. þokusýn, náladofi í vörum, titringur, aukin svitamyndun, fölvi, skapbreytingar og kvíða- eða ringlunartilfinning. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs, hæfni til að hjóla og nota tæki og vélar. Láttu lækninn vita eins fljótt og hægt er ef þú færð einhver einkenni lágs blóðsykurs.

Vokanamet inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Vokanamet

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka
- Ráðlagður skammtur af Vokanamet er ein tafla tvisvar sinnum á sólarhring.
- Styrkur Vokanamet sem þú munt fá fer eftir ástandi þínu og magni þess kanaglíflózíns og metformíns sem nauðsynlegt er til að stjórna blóðsykrinum.
- Læknirinn ávísar þeim styrkleika sem er réttur fyrir þig.

Notkun lyfsins
- Gleyptu töfluna heila með vatni.
- Best er að taka töfluna með mat. Það minnkar líkur á óþægindum í maga.
- Reyndu að taka hana á sama tíma á hverjum degi. Það mun hjálpa þér að muna eftir að taka hana.
- Ef læknirinn hefur ávísað þessu lyfi samhliða einhverju lyfi til að lækka kólesteról eins og kólestýramíni átt þú að taka kanaglíflózín a.m.k. 1 klst. áður eða 4 klst. til 6 klst. eftir að þú tekur kólesteróllækkandi lyf.

Læknirinn getur ávísað Vokanamet ásamt öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum. Munið að taka öll lyf eins og læknirinn hefur ráðlagt til að sem bestur árangur náist.

Mataræði og líkamsrækt
Til að hafa stjórn á sykursýkinni þarft þú áfram að fylgja ráðum læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins um mataræði og líkamsrækt. Sérstaklega ef þú fylgir sykursýkismataræði til að stjórna þyngdinni skaltu halda því áfram á meðan þú tekur þetta lyf.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um
Vegna þess að Vokanamet inniheldur metformín getur þú fengið mjólkursýrublóðsýringu ef þú tekur of mikið af lyfinu. Ef þetta gerist gætir þú þurft tafarlausa meðferð á sjúkrahúsi þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás. Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a. uppköst, magaverkur, sinadráttur, almenn vanlíðunartilfinning ásamt mikilli þreytu eða öndunarerfiðleikar. Önnur einkenni eru lækkaður líkamshiti og hjartsláttur. Hættu tafarlaust að taka lyfið og hafðu strax samband við lækni eða næsta sjúkrahús (sjá kafla 2). Taktu lyfjapakkninguna með þér.

Ef gleymist að taka Vokanamet
- Ef gleymist að taka skammt á að taka hann eins fljótt og munað er eftir því. Hins vegar, ef komið er að næsta skammti á að sleppa skammtinum sem gleymdist.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Vokanamet
Ef hætt er að taka lyfið getur blóðsykurinn hækkað. Ekki skal hætta töku lyfsins án þess að tala við lækninn fyrst.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Vokanamet og talaðu tafarlaust við lækni eða farðu á næsta sjúkrahús ef þú ert með einhverja af eftirfarandi alvarlegu aukaverkunum:

Veruleg ofnæmisviðbrögð (mjög sjaldgæf, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
Hugsanleg einkenni verulegra ofnæmisviðbragða geta m.a. verið:
- þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi sem getur leitt til öndunar- eða kyngingarerfiðleika.

Mjólkursýrublóðsýring (kemur örsjaldan fyrir, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)
Vokanamet getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir en er mjög alvarleg og kallast mjólkursýrublóðsýring (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Ef þú færð þessa aukaverkun skaltu **hætta að taka Vokanamet og talaðu tafarlaust við lækni eða farðu á næsta sjúkrahús**, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.

Ketónblóðsýring vegna sykursýki (mjög sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kafla 2):
- aukið magn ketóna í þvagi eða blóði
- hratt þyngdartap
- ógleði eða uppköst
- magaverkur
- óhemjumikill þorsti
- hröð og djúp öndun
- ringlun
- óvenjuleg syfja eða þreyta
- sæt lykt af andardrættinum, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita.

Þetta getur gerst óháð blóðsykursgildi. Læknirinn getur ákveðið að hætta meðferð með Vokanamet tímabundið eða fyrir fullt og allt.

Ofþornun (sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- of mikið vökvatap (ofþornun). Þetta gerist oftar hjá eldri einstaklingum (75 ára og eldri), einstaklingum sem eru með nýrnavandamál og einstaklingum sem taka vatnslosandi lyf (þvagræsilyf).
  Hugsanleg merki um ofþornun eru:
  - ruglástand eða sundl
  - yfirlið eða svimatilfinning eða sundl þegar staðið er upp
  - mikill munnþurrkur, mjög mikill þorsti
  - mikil máttleysis- eða þreytutilfinning
  - lítið eða ekkert þvagmagn
  - hraður hjartsláttur.

Segðu lækninum eins fljótt og hægt er frá því ef þú ert með einhverja af eftirfarandi aukaverkunum:
Blóðsykursfall (mjög algengt, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- lágur blóðsykur (blóðsykursfall) – þegar lyfið er notað ásamt insúlíni eða súlfónýlúrealyfi (eins og glímepíríði og glípizíði).
  Hugsanleg merki um lágan blóðsykur eru:
  - þokusýn
  - náladofi í vörum
  - titringur, aukin svitamyndun, fölvi
  - skapsveiflur eða kvíðatilfinning eða ringlunartilfinning.

Læknirinn mun segja þér hvað eigi að gera við lágum blóðsykri og hvað eigi að gera ef þú ert með eitthvert ofangreindra einkenna.

Þvagfærasýking (algeng, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Einkenni verulegrar sýkingar í þvagfærum eru t.d.:
  - hiti og/eða kuldahrollur
  - brunatilfinning við þvaglát (þegar þú pissar)
  - verkur í baki eða síðu.

Segðu lækninum strax frá því ef þú sérð blóð í þvagi, það er þó sjaldgæft.

Aðrar aukaverkanir þegar kanaglíflózín er tekið eitt sér:
Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- sveppasýking í leggöngum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- útbrot eða roði á getnaðarlim eða forhúð (sveppasýking)
- breyting á þvaglátum (meðal annars tíð þvaglát eða mikið magn, skyndileg þörf til að kasta af sér vatni, næturþvaglát)
- hægðatregða
- þorsti
- ógleði
- blóðprufur geta sýnt breytingar á blóðfitu (kólesteróli) og aukinn fjölda rauðra blóðkorna í blóði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- útbrot eða rauð húð – þessu getur fylgt kláði og upphleyptir hnúðar, vætlandi vökvi eða blöðrur
- ofsakláði
- blóðprufur geta sýnt breytingar tengdar nýrnastarfsemi (aukin kreatínín eða þvagefni) eða aukið kalíum
- blóðprufur geta sýnt aukningu á fosfati í blóði
- beinbrot
- nýrnabilun (aðallega sem afleiðing of mikils vökvataps í líkamanum)
- aflimun neðri útlims (aðallega táar) sérstaklega hjá þeim sem eru í mikilli hættu á hjartasjúkdómi
- forhúðarþröng – erfitt að draga aftur forhúðina umhverfis fremsta hluta getnaðarlimsins
- húðviðbrögð eftir að hafa verið í sól.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
- drepmyndandi fellsbólga í spöng eða Fourniers drep, alvarleg mjúkvefssýking kynfæra eða á svæðinu milli kynfæra og endaþarms.

Aukaverkanir þegar metformín var tekið eitt sér og komu ekki fram hjá kanaglíflózíni:
- mjög algengar: velgja (ógleði), uppköst, niðurgangur, kviðverkur, lystarleysi
- algengar: málmbragð í munni (bragðtruflanir), lækkuð gildi B12-vítamíns (getur leitt til blóðleysis – lækkaðs fjölda rauðra blóðkorna).
- koma örsjaldan fyrir: lækkuð gildi B_{12} vítamíns (getur valdið blóðleysi – lítill fjöldi rauðra blóðkorna), truflanir á lifrarprófum, lifrarbólga (sjúkdómar í lifur) og kláði.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vokanamet

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki skal nota Vokanamet ef pakkningin hefur orðið fyrir skemmdum eða ef átt hefur verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vokanamet inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru kanaglíflózín og metformínhýdróklóríð.
  - Hver 50 mg/850 mg tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
  - Hver 50 mg/1.000 mg tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 50 mg af kanaglíflózíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.
  - Hver 150 mg/850 mg tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg af kanaglíflózíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
  - Hver 150 mg/1.000 mg tafla inniheldur kanaglíflózínhemihýdrat sem jafngildir 150 mg of kanaglíflózíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi, hýprómellósi, natríumkroskarmellósi og magnesíumsterat.
  - Filmuhúð:
    - 50 mg/850 mg töflur: makrógól 3350, pólý(vínýlalkóhól), talkúm, títantvíoxíð (E171), rautt járnoxíð (E172) og svart járnoxíð (E172).
    - 50 mg/1.000 mg töflur: makrógól 3350, pólý(vínýlalkóhól), talkúm, títantvíoxíð (E171), gult járnoxíð (E172) og rautt járnoxíð (E172).
    - 150 mg/850 mg töflur: makrógól 3350, pólý(vínýlalkóhól), talkúm, títantvíoxíð (E171) og gult járnoxíð (E172).
    - 150 mg/1.000 mg töflur: makrógól 3350, pólý(vínýlalkóhól), talkúm, títantvíoxíð (E171), rautt járnoxíð (E172) og svart járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Vokanamet og pakkningastærðir

- Vokanamet 50 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru bleikar, hylkjalaga, 20 mm að lengd og merktar með “CM” á annarri hliðinni og “358” á hinni hliðinni.
- Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru drapplitaðar, hylkjalaga, 21 mm að lengd og merktar með “CM” á annarri hliðinni og “551” á hinni hliðinni.
- Vokanamet 150 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljósgular, hylkjalaga, 21 mm að lengd og merktar með “CM” á annarri hliðinni og “418” á hinni hliðinni.
- Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru fjólubláar, hylkjalaga, 22 mm að lengd og merktar með “CM” á annarri hliðinni og “611” á hinni hliðinni.

Vokanamet er fáanlegt í HDPE glasi með barnalæsingu. Pakkningastærðirnar eru askja með 20 og 60 töflum og fjölpakkning í öskju með 180 töflum (3 glös, hvert með 60 töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955-955
jancil@its.jnj.com

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6333

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {**mánuður ÁÁÁÁ**}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.