

Vokanamet (kanagliflotsiini/metformiini)

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

Tämä on Vokanamet-valmistetta koskevan riskienhallintasuunnitelman yhteenveto, jossa esitetään toimenpiteet, joiden avulla varmistetaan, että Vokanamet-valmisteen käyttö on mahdollisimman turvallista.

Tätä riskienhallintasuunnitelman yhteenvetoa tulisi lukea yhdessä Vokanamet-valmistetta koskevan Euroopan julkisen arviointilausunnon (EPAR) ja Vokanamet-valmisteen valmistetietojen kanssa. Nämä ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa haima ei tuota tarpeeksi insuliinia veren glukoosipitoisuuden (verensokerin) hallintaan tai elimistö ei pysty käyttämään insuliinia tehokkaasti. Vuonna 2010 noin joka viidestoista aikuinen Euroopassa sairasti tyypin 2 diabetesta. Tyypin 2 diabetekseen sairastuvat todennäköisemmin ne, joiden perheessä esiintyy samaa sairautta tai joiden etnisen taustan tiedetään olevan yhteydessä kohonneeseen sairastumisriskiin (esim. aasialaista tai afrikkalaista syntyperää olevat ihmiset), yli 40-vuotiaat, ylipainoiset tai liikalihavat, liikuntaa harrastamattomat, verenpainetautia sairastavat tai tupakoitsijat.

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla ihmisillä on diagnoosin saadessaan usein muitakin sairauksia, ja heillä on kohonnut riski sairastua mm. sydän- ja verisuonitauteihin, diabeettiseen silmäsairauteen ja munuaissairauteen.

Yhteenveto hoidon hyödyistä

Vokanamet on kiinteä yhdistelmävalmiste, joka sisältää kanagliflotsiinia ja metformiinia.

Kanagliflotsiini sai EU:ssa myyntiluvan kauppanimellä Invokana marraskuussa 2013. Kanagliflotsiini vaikuttaa munuaisissa, joissa se lisää glukoosin erittymistä virtsaan ja alentaa siten verensokeriarvoja ja auttaa pitämään ne hallinnassa.

Kanagliflotsiinin myyntilupa perustui 9 päätutkimuksesta saatuihin tuloksiin. Tutkimuksiin osallistui yhteensä noin 10 000 potilasta, joista noin 5 000 sai kanagliflotsiinia ja metformiinia.

Metformiini vaikuttaa pääasiallisesti estämällä glukoosin tuotantoa maksassa ja vähentämällä sen imeytymistä suolistosta. Metformiini on ollut saatavana EU:ssa 1950-luvulta asti.

Kanagliflotsiinin on osoitettu yksinään tai yhdessä metformiinin kanssa käytettynä parantavan veren sokeripitoisuuden hallintaa, mutta myös johtavan painon laskuun ja verenpaineen alenemiseen. Lisäksi kanagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmän on osoitettu parantavan verensokerin hallintaa, kun sitä käytetään yhdessä muiden lääkkeiden, kuten insuliinin, kanssa.

Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Vokanametin käytöstä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille tai raskaana oleville tai imettäville on vain niukasti tai ei ollenkaan tietoja.

Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Liian suuri maitohapon määrä veressä (maitohappoasidoosi)	Metformiinin käyttöön on liittynyt maitohapon liian suuri määrä veressä. Tämä on hyvin harvinainen komplikaatio (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta), mutta se on vakava, etenkin jos potilaan munuaiset eivät toimi normaalisti.	Maitohapon määrän liiallisen suurenemisen riskiä voidaan pienentää merkittävästi, jos metformiinihoitoa saavan potilaan munuaisten toimintaa seurataan säännöllisesti ja potilas välttää alkoholin käyttöä. Etenkin iäkkäiden potilaiden munuaistoimintaa pitää seurata.
Emättimen hiivainfektiot (ulkosynnytinten ja emättimen kandidiaasi)	Noin yhdelle kymmenestä kanagliflotsiinihoitoa saavasta naisesta voi ilmaantua emättimen hiivainfektio, ja noin kahdelle sadasta voi ilmaantua useampi hiivainfektio kanagliflotsiinihoidon aikana. Infektiot voidaan usein hoitaa paikallisesti käytettävällä tai suun kautta otettavalla sienilääkityksellä samalla kun potilas jatkaa kanagliflotsiinihoitoa.	Potilaille kerrotaan, miten tulehdusta voi estää (esimerkiksi välttämällä tiukkoja alusvaatteita). Naisille, jotka saavat toistuvasti infektoita, voidaan antaa estohoitona sienilääkitystä.
Siittimen kärjen hiivainfektio (balaniitti tai balanopostiitti)	Noin yhdelle kahdestakymmenestä kanagliflotsiinihoitoa saavasta miehestä voi ilmaantua hiivainfektion aiheuttama siittimen kärjen tulehdus. Suurin osa miehistä, joille tulehdus ilmaantuu, on ympärileikkaamattomia. Noin yksi 200 miehestä lopetti kanagliflotsiinihoidon infektion takia. Useimpia infektoita hoidettiin menestyksellisesti paikallisesti käytettävillä sienilääkkeillä. Harvinaisissa tapauksissa ympärileikkaamattomat miehet	Riskipotilaita (etenkin ympärileikkaamattomia miehiä) neuvotaan puhdistamaan siitin kunnolla virtsaamisen jälkeen, jotta esinahan alle ei jää virtsaa.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	ilmoittivat esinahan ahtaudesta, joka johti toisinaan ympärileikkaukseen.	
Virtsarakon infektiot (virtsatieinfektiot)	Noin yhdelle 20:stä kanagliflotsiinihoitoa saavasta potilaasta voi ilmaantua virtsatieinfektio. Se on naisilla yleisempi kuin miehillä.	Potilaille kerrotaan, miten tulehdusta voi estää (vältetään hajustettujen aineiden sekä raikastavien suihkeiden käyttöä intiimialueella), ja heitä neuvotaan juomaan 6–8 lasillista vettä joka päivä.
Matala verensokeri (hypoglykemia käytettäessä samanaikaisesti insuliinia tai lääkkeitä, jotka lisäävät insuliinin eritystä veren sokeripitoisuudesta riippumatta)	Kanagliflotsiinihoito voi pienentää joidenkin potilaiden veren sokeripitoisuutta. Verensokerin laskua voi ilmaantua useammin, jos potilas käyttää jo muita verensokeria alentavia lääkkeitä (esimerkiksi insuliinia tai sulfonyyliureaa) kanagliflotsiinin lisäksi.	Lääkäri arvioi potilaan riskin ennen Vokanamet-hoidon aloitusta, säätää tarvittaessa muiden diabeteslääkkeiden annostusta ja opastaa potilasta tunnistamaan matalan verensokerin oireet.
Elimistön kuivuminen (neste- ja suolapitoisuuden pieneneminen)	Noin yhdelle 100:sta kanagliflotsiinihoitoa saavasta potilaasta voi ilmaantua elimistön kuivumisen oireita (kuten matala verenpaine ja huimaus). Huimausoireet voivat olla yleisempiä niillä, joilla on aiempi munuaissairaus (oireita ilmaantuu noin yhdelle 20 potilaasta, joilla on aiempi munuaissairaus) tai jotka käyttävät loop-diureeteiksi kutsuttuja neste- ja suolapitoisuutta alentavia lääkkeitä.	Jos elimistön kuivumisen oireita havaitaan, ne pitää mahdollisuuksien mukaan hoitaa ennen Vokanamet-hoidon aloitusta. Potilaat, joilla on aiempi munuaissairaus, eivät saa käyttää Vokanametia. Potilaille on kerrottava elimistön kuivumisen oireista ja neuvottava ilmoittamaan mahdollisista oireista. Jos potilaalle ilmaantuu elimistön kuivumistila, Vokanamet-hoito voidaan keskeyttää tilapäisesti, kunnes tilanne on normalisoitunut. Potilaat, jotka käyttävät loop-diureeteiksi kutsuttuja neste- ja suolapitoisuutta alentavia lääkkeitä, eivät saa käyttää Vokanametia.
Luunmurtumat (luunmurtumat)	Luunmurtumia voi ilmaantua noin kahdelle 100 potilaasta, joiden tiedetään sairastavan sydäntautia tai joiden sydäntautiriski on suuri ja jotka saavat kanagliflotsiinia yhden vuoden ajan. Lääkille potilaille tehdyssä	Sydäntautipotilaille tehtävän tutkimuksen osanottajat voivat olla alttiimpia elimistön kuivumiselle, jos he käyttävät virtsanmuodostusta lisäävää lääkettä (kuten kanagliflotsiinia), ja kaatumisen vaara voi olla

Riski	Mitä tiedetään	Enkäistävyys
	tutkimuksessa luuntiheys ei ollut pienentynyt kaksi vuotta kestäneen kanagliflotsiinihoidon jälkeen.	heillä suurentunut. Tästä syystä mahdollisesti havaitut elimistön kuivumisen oireet on hoidettava ennen kanagliflotsiinihoidon aloittamista (ks. yllä oleva elimistön kuivumista käsittelevä kohta).

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Munuaisten toiminnan heikkeneminen tai munuaisten vajaatoiminta (heikentynyt munuaisten toiminta / munuaisten vajaatoiminta)	Munuaisiin kohdistuvia haittavaikutuksia ilmaantui hiukan useammin kanagliflotsiinihoitoa saaneille kuin potilaille, jotka eivät käyttäneet kanagliflotsiinia. Haittavaikutukset (mukaan lukien verikokeissa näkyvät muutokset) ilmaantuivat useammin iäkkäille potilaille tai potilaille, joilla oli aiempia munuaisvaurioita, etenkin käytettäessä suurempaa kanagliflotsiiniannosta 300 mg/vrk (verrattuna pienempään kanagliflotsiiniannokseen 100 mg/vrk). Haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja yleensä häviävät tai lievenevät, kun Vokanamet-hoito lopetetaan.
Veren punasolumäärän suurenemisen aiheuttamat mahdolliset vaikutukset (hematokriittiarvon suurenemisen kliiniset vaikutukset)	Kanagliflotsiinihoitoa saaneiden ryhmässä veren punasolumäärä suureni noin viisi kertaa suuremmalla joukolla potilaita kuin ryhmässä, joka ei saanut kanagliflotsiinihoitoa. Punasolumäärä suureni kuitenkin vain hyvin harvoin normaalina pidetyn rajan yläpuolelle. Veren punasolumäärän suureneminen voi johtaa veritulppien muodostumiseen sydämessä, keuhkoissa tai säären tai reiden verisuonissa (syvä laskimotukos). Hoitamaton veritulppa voi aiheuttaa vaikean sydänkohtauksen ja kuoleman. Kanagliflotsiinilla tehdyissä tutkimuksissa veritulppia ilmaantui hyvin harvoin, ja niitä ilmaantui yhtä usein kanagliflotsiinihoitoa saaneille potilaille kuin niille, jotka eivät saaneet kanagliflotsiinihoitoa (noin kahdelle 1 000 potilaasta), eivätkä ne lisänneet sydänkohtauksia tai sairaalahoitoa.
Herkkyys auringonvalolle (valoherkkyys)	Kun kanagliflotsiinia annettiin terveille vapaaehtoisille ja heidät altistettiin intensiteetiltään 30 kertaa auringonvaloa voimakkaammalle valolle, altistetuilla ihoalueilla havaittiin turvotusta. Turvotus väheni merkittävästi, kun valon intensiteettiä heikennettiin siten, että se oli kolme kertaa auringonvaloa voimakkaampi. Suurissa kliinisissä tutkimuksissa altistus auringolle aiheutti reaktion vain muutamalle potilaalle. Reaktio ilmaantui noin kolmelle 1 000:sta kanagliflotsiinihoitoa saaneesta potilaasta ja noin kahdelle 1 000 potilaasta, jotka eivät saaneet kanagliflotsiinia.
Matala verensokeri (hypoglykemia silloin, kun potilas ei käytä insuliinia tai lääkkeitä, jotka lisäävät insuliinin eritystä)	Kanagliflotsiini pienensi joidenkin potilaiden veren sokeripitoisuutta. Tutkimuksissa, joissa tutkittavat saivat kanagliflotsiinia joko yksinään tai yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa, joiden ei tiedetä lisäävän insuliinin eritystä veren sokeripitoisuudesta riippumatta

Riski	Mitä tiedetään
veren sokeripitoisuudesta riippumatta)	(esim. metformiini, sitagliptiini tai pioglitatsoni), pienellä joukolla kanagliflotsiinihoitoa saaneista eli noin 41 potilaalla 1 000:sta todettiin matala verensokeri verrattuna noin 22 potilaaseen 1 000 potilaasta, jotka eivät saaneet kanagliflotsiinihoitoa. Matala verensokeri oli kuitenkin harvoin vaikea-asteinen, eivätkä potilaat yleensä tarvinneet apua sen hoitamiseen.
Hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeava käyttö painon pudotukseen	Kanagliflotsiini vähentää sokerin imeytymistä takaisin verenkiertoon ja lisää sokerin erittymistä virtsaan, mikä johtaa painon laskuun. Kuitenkin potilailla, joilla ei ole diabetesta ja joiden verensokeripitoisuus on normaali tai lähes normaali, kanagliflotsiini ei lisää sokerin erittymistä virtsaan yhtä paljon, jolloin painon lasku on pienempi verrattuna tyyppin 2 diabetesta sairastaville tehdyissä tutkimuksissa havaittuun painon laskuun. Vaikka pidetäänkin epätodennäköisenä, että terveydenhuollon ammattilaiset määräsivät Vokanametia painon pudottamiseen potilaille, joilla ei ole diabetesta, todetaan kuitenkin, että Vokanametia voidaan käyttää väärin laihdutustarkoituksessa.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Pitkän aikavälin kardiovaskulaarinen turvallisuus	Kardiovaskulaarisen riskin suurenemisesta kanagliflotsiinin käytön yhteydessä muihin hoitoihin verrattuna ei ole näyttöä. Pitkäaikaisen kardiovaskulaarisen turvallisuuden arviointia jatketaan, ja tätä varten kerätään lisätietoja.
Rakkosyöpää koskevat pitkän aikavälin turvallisuustiedot	Näyttöä rakkosyövän riskin suurenemista kanagliflotsiinin käytön yhteydessä ei ole. Rakkosyöpää koskevan pitkäaikaisen turvallisuuden arviointia jatketaan, ja tätä varten kerätään lisätietoja.
Käyttö potilaille, joilla on vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta	Vokanamet on vasta-aiheista potilaille, joilla on jokin sairaus, joka voi vähentää elimistön happipitoisuutta, kuten sydämen vajaatoiminta.
Käyttö 10–18-vuotiaille pediatriisille potilaille	Vokanametin käytöstä alle 18-vuotiaille pediatriisille potilaille ei ole tietoja.
Käyttö raskauden aikana	Kanagliflotsiinin tai Vokanametin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Nuorille rotilla tehdyssä tutkimuksessa kanagliflotsiinilla oli vaikutuksia munuaisten kehittymiseen. Metformiinilla tehdyt eläinkokeet eivät osoita haitallisia vaikutuksia raskauteen, sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen. Vokanametia ei saa käyttää raskauden aikana. Jos raskaus todetaan, Vokanamet-hoito pitää keskeyttää.
Käyttö imetyksen aikana	Ei tiedetä, erittyykö kanagliflotsiini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeista saadut tiedot osoittavat, että kanagliflotsiini erittyy emon maitoon ja että sillä on vaikutuksia emon imettämiin jälkeläisiin ja kanagliflotsiinille altistuneisiin nuoriin rottiin. Pieniä

Riski	Mitä tiedetään
	määriä metformiinia erityy ihmisen rintamaitoon. Vokanametia ei ole tutkittu imettävillä eläimillä. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea; tästä syystä Vokanametia ei pidä käyttää imetyksen aikana.
Käyttö hyvin iäkkäille potilaille (85-vuotiaille ja sitä vanhemmille)	Kanagliflotsiinin käytön riskeistä hyvin iäkkäiden (85-vuotiaiden ja sitä vanhempien) potilaiden hoidossa on niukasti tietoja.
Käyttö potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta	Vokanamet on vasta-aiheista potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt.
Käyttö potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta	Vokanamet on vasta-aiheista potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
DIA3008	Arvioida kanagliflotsiinin vaikutusta vakaviin kardiovaskulaarisiin haittatapahtumiin (major cardiovascular event, MACE) tyyppin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla	Sydän- ja verisuoniturvallisuus Heikentynyt munuaisten toiminta / munuaisten vajaatoiminta Hematokriittiarvon suurenemisen	Meneillään	Riippumattoman tietojenseuranta-toimikunnan (IDMC) tilannekatsaus: kaksi kertaa vuodessa tutkimuksen päättymiseen saakka. Loppuraportti: 2. vuosineljännes 2018

		Kliiniset vaikutukset Luunmurtumat Valoherkkyys Rakkosyöpä		
DIA4003	Arvioida kanagliflotsiinin vaikutuksia munuaisia koskeviin päätetapahtumiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla, joilla on suurentunut kardiovaskulaaristen tapahtumien vaara	Sydän- ja verisuoniturvallisuus Rakkosyöpä	Meneillään	Loppuraportti: 2. vuosineljännes 2018
Kardiovaskulaarinen meta-analyysi (kattaa myös tutkimukset DIA3008 ja DIA4003)	Varmistaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen, että MACE-tapahtumia koskevan riskisuhteen kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja on alle 1,3 kanagliflotsiiniryhmän osalta verrattuna lumelääkettä saaneeseen ryhmään	Sydän- ja verisuoniturvallisuus	Suunnitteilla	Loppuraportti arviolta 4. vuosineljännes 2017
Ensisijainen rakkosyöpää koskeva meta-analyysi (kattaa myös tutkimukset DIA3008 ja DIA4003)	Arvioida rakkosyövän ilmaantuvuutta kanagliflotsiiniryhmässä lumeryhmään verrattuna	Rakkosyöpä	Suunnitteilla	Loppuraportti arviolta 4. vuosineljännes 2017
DNE3001	Arvioida kanagliflotsiinin vaikutuksia munuais- ja kardiovaskulaaritapahtumiin tyypin 2 diabetesta ja diabeettista nefropatiaa sairastavilla	Rakkosyöpä	Meneillään	IDMC:n tilannekatsaus toimitettava kaksi kertaa vuodessa tutkimuksen päättymiseen saakka. Loppuraportti arviolta 3. vuosineljännes 2019
Toissijainen rakkosyöpää	Arvioida rakkosyövän ilmaantuvuutta	Rakkosyöpä	Suunnitteilla	Loppuraportti arviolta 3. vuosineljännes

koskeva meta-analyysi (kattaa myös tutkimukset DIA3008, DIA4003 ja DEN3001), jos tarpeen ensisijaisen analyysin tulosten perusteella	kanagliflotsiiniryhmässä lumeryhmään verrattuna			2019
--	---	--	--	------

Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Mikään yllä mainituista tutkimuksista ei sisälly myyntiluvan ehtoihin.

Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen.

Tämä yhteenveto on päivitetty viimeksi 03-2014