

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

### Vokanamet 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

### Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

### Vokanamet 150 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

### Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

Compressa rosa, a forma di capsula, lunga 20 mm, rivestita con film e contrassegnata con "CM" su un lato e "358" sull'altro.

### Vokanamet 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Compressa beige, a forma di capsula, lunga 21 mm, rivestita con film e contrassegnata con "CM" su un lato e "551" sull'altro.

### Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film

Compressa giallo chiaro, a forma di capsula, lunga 21 mm, rivestita con film e contrassegnata con "CM" su un lato e "418" sull'altro.

### Vokanamet 150 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Compressa viola, a forma di capsula, lunga 22 mm, rivestita con film e contrassegnata con "CM" su un lato e "611" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Vokanamet è indicato di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- nei pazienti non sufficientemente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, nei pazienti non sufficientemente controllati con metformina e questi medicinali
- nei pazienti già trattati in precedenza con l'associazione canagliflozin e metformina in compresse separate.

Per i risultati degli studi relativi all'associazione di terapie, agli effetti sul controllo glicemico e sugli eventi cardiovascolari e alle popolazioni studiate, vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Adulti con normale funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR, estimated glomerular filtration rate])  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

La dose della terapia ipoglicemizzante con Vokanamet deve essere individuata sulla base del regime di trattamento attuale del paziente, dell'efficacia e della tollerabilità usando la dose giornaliera raccomandata di 100 mg o 300 mg di canagliflozin e senza superare la dose massima giornaliera raccomandata di metformina per via orale.

#### Per i pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina

Per i pazienti non adeguatamente controllati con metformina, la dose iniziale raccomandata di Vokanamet deve fornire canagliflozin alla dose di 50 mg due volte al giorno più la dose di metformina già assunta o la dose più vicina a quella terapeuticamente appropriata. Per i pazienti che tollerano una dose di Vokanamet contenente 50 mg di canagliflozin che necessitano di un controllo glicemico più stretto, la dose può essere aumentata a Vokanamet contenente 150 mg di canagliflozin due volte al giorno (vedere di seguito e paragrafo 4.4).

#### Per i pazienti che passano dalle compresse separate di canagliflozin e metformina

Per i pazienti che passano dalle compresse separate di canagliflozin e metformina, Vokanamet deve essere iniziato alla stessa dose giornaliera totale di canagliflozin e metformina già assunti in precedenza o alla dose di metformina più vicina alla dose terapeuticamente appropriata.

L'aumento graduale della dose con canagliflozin (aggiunta alla dose ottimale di metformina) deve essere preso in considerazione prima che il paziente passi a Vokanamet.

Nei pazienti che tollerano Vokanamet contenente 50 mg di canagliflozin e che necessitano di un controllo glicemico più attento, si può considerare l'aumento della dose a Vokanamet contenente 150 mg di canagliflozin.

Deve essere prestata attenzione quando si aumenta la dose di Vokanamet da quella contenente 50 mg a quella contenente 150 mg di canagliflozin nei pazienti di età  $\geq 75$  anni, nei pazienti con nota patologia cardiovascolare o negli altri pazienti per i quali la diuresi iniziale indotta da canagliflozin rappresenta un rischio (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con evidenza di deplezione di volume intravascolare si raccomanda di correggere questa condizione prima di iniziare Vokanamet (vedere paragrafo 4.4).

Quando Vokanamet è impiegato come terapia aggiuntiva ad insulina o ad un secretagogo dell'insulina (ad es. sulfonilurea), può essere considerata una dose inferiore di insulina o del secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

Poiché la metformina viene eliminata in parte dai reni ed i pazienti anziani hanno maggiore probabilità di avere una ridotta funzionalità renale, Vokanamet deve essere usato con cautela con l'aumentare dell'età. È necessaria una regolare valutazione della funzionalità renale come supporto alla prevenzione dell'acidosi lattica associata alla metformina, in particolare nei pazienti anziani. Si deve considerare il rischio di deplezione di volume associato a canagliflozin (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Compromissione renale*

Vokanamet è controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave (eGFR < 30 mL/min) (vedere paragrafo 4.3).

L'eGFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

La dose massima giornaliera di metformina deve essere preferibilmente suddivisa in 2-3 dosi giornaliere.

I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere riesaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina in pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Vokanamet, i singoli monocomponenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa (vedere Tabella 1).

**Tabella 1: Raccomandazioni relative all'aggiustamento della dose**

eGFR mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Metformina	Canagliflozin
60-89	La massima dose giornaliera è 3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	Dose massima giornaliera totale di 300 mg.
45-59	La massima dose giornaliera è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	Canagliflozin non deve essere iniziato. I pazienti che tollerano canagliflozin possono continuare ad usare una dose massima giornaliera totale di 100 mg.
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	Canagliflozin non deve essere utilizzato.
< 30	Metformina è controindicata.	Canagliflozin non è stato studiato in caso di grave compromissione renale.

### *Compromissione epatica*

Vokanamet è controindicato nei pazienti con compromissione epatica a causa della presenza del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Non vi è esperienza clinica con Vokanamet nei pazienti con compromissione epatica.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vokanamet nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Per uso orale

Vokanamet deve essere assunto per via orale due volte al giorno con un pasto per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali associati alla metformina. Le compresse devono essere degluite intere.

Se viene dimenticata una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda a meno che non sia l'ora di prendere la dose successiva, in questo caso il paziente deve saltare la dose dimenticata e prendere la dose successiva del medicinale come regolarmente programmato.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica).
- Pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
- Condizioni acute con potenziale alterazione della funzionalità renale come: disidratazione, grave infezione, shock (vedere paragrafo 4.4).
- Patologia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale come: insufficienza cardiaca o respiratoria, recente infarto del miocardio, shock.
- Compromissione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, che insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi. L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di Vokanamet deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS]) in pazienti trattati con Vokanamet. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di Vokanamet e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore

diagnostico sono pH ematico ridotto ( $< 7,35$ ), aumentati livelli di lattato plasmatico ( $> 5$  mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

Deve essere considerato il rischio di acidosi lattica nel caso di segni non specifici come crampi muscolari con disturbi digestivi come dolore addominale e grave astenia.

### Funzione renale

La riduzione della funzionalità renale nei pazienti anziani è un fenomeno frequente ed asintomatico. Deve essere prestata particolare cautela quando la funzionalità renale può essere compromessa; ad esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o una terapia con diuretici e quando si inizia il trattamento con un FANS.

L'efficacia di canagliflozin per il controllo glicemico dipende dalla funzionalità renale e la sua efficacia è ridotta nei pazienti che hanno una compromissione renale moderata e praticamente assente nei pazienti con una compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl  $< 60$  mL/min, è stata riportata una maggiore incidenza di reazioni avverse associate a deplezione del volume (per es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione), in particolare con la dose di 300 mg. In aggiunta, in tali pazienti sono stati riportati più episodi di livelli di potassio elevato e maggiore incremento di creatinina nel siero e di azotemia (Blood Urea Nitrogen, BUN, Blood Urea Nitrogen) (vedere paragrafo 4.8).

Conseguentemente, la dose di canagliflozin deve essere limitata a 100 mg al giorno nei pazienti con eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl  $< 60$  mL/min, e canagliflozin non deve essere usato per il controllo glicemico nei pazienti con un'eGFR costantemente  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl  $< 45$  mL/min, (vedere paragrafo 4.2).

### Somministrazione di mezzi di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di Vokanamet deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### Chirurgia

Poiché Vokanamet contiene metformina, Vokanamet deve essere interrotto al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

### Diminuzione/carenza di vitamina B<sub>12</sub>

La metformina può ridurre i livelli sierici di vitamina B<sub>12</sub>. Il rischio di bassi livelli di vitamina B<sub>12</sub> aumenta con l'aumento della dose di metformina, della durata del trattamento e/o in pazienti con fattori di rischio noti per causare carenza di vitamina B<sub>12</sub>. In caso di sospetta carenza di vitamina B<sub>12</sub> (come anemia o neuropatia), i livelli sierici di vitamina B<sub>12</sub> devono essere monitorati. Il monitoraggio periodico della vitamina B<sub>12</sub> può essere necessario nei pazienti con fattori di rischio per carenza di vitamina B<sub>12</sub>. La terapia con metformina deve essere continuata fino a quando è tollerata e non controindicata e deve essere fornito un trattamento correttivo appropriato per la carenza di vitamina B<sub>12</sub> in linea con le attuali linee guida cliniche.

## Usò nei pazienti a rischio di reazioni avverse correlate a deplezione di volume

A causa del suo meccanismo d'azione, canagliflozin, aumentando l'escrezione urinaria di glucosio (UGE) induce una diuresi osmotica che può ridurre il volume intravascolare e diminuire la pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici controllati di canagliflozin, sono stati osservati aumenti delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica o ipotensione) più comunemente con la dose giornaliera di 300 mg di canagliflozin e si sono verificati più frequentemente nei primi tre mesi (vedere paragrafo 4.8).

Deve essere usata cautela nei pazienti per i quali una diminuzione della pressione sanguigna indotta da canagliflozin può rappresentare un rischio, come pazienti con malattie cardiovascolari note, pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, pazienti in terapia anti-ipertensiva con una storia di ipotensione, pazienti in terapia con diuretici o pazienti anziani (≥ 65 anni di età) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

A causa della deplezione di volume, generalmente si osservano piccole diminuzioni medie di eGFR entro le prime 6 settimane dall'inizio del trattamento con canagliflozin. Nei pazienti sensibili a maggiori riduzioni del volume intravascolare, come descritto sopra, a volte si osservano diminuzioni di eGFR maggiori (> 30%), che successivamente migliorano, ed è infrequente che richiedano interruzione del trattamento con canagliflozin (vedere paragrafo 4.8).

Si deve consigliare ai pazienti di riferire i sintomi della deplezione di volume. L'uso di canagliflozin non è raccomandato nei pazienti che ricevono diuretici dell'ansa (vedere paragrafo 4.5) o con deplezione di volume, ad esempio, per una malattia acuta (come patologie gastrointestinali).

Per i pazienti che ricevono Vokanamet, in caso di condizioni concomitanti che possono portare a deplezione di volume (come le malattie gastrointestinali), è raccomandato un attento monitoraggio dello stato del volume (ad es. esame fisico, misurazioni della pressione arteriosa, test di laboratorio compresi i test di funzionalità renale), e degli elettroliti nel siero. L'interruzione temporanea del trattamento con Vokanamet può essere considerata per i pazienti che sviluppano deplezione di volume mentre sono in terapia con Vokanamet, fino a quando la condizione risulti ristabilita. In caso di interruzione, deve essere considerato un monitoraggio più frequente della glicemia.

## Chetoacidosi diabetica

Sono stati riportati rari casi di chetoacidosi diabetica (DKA), compresi casi potenzialmente pericolosi per la vita e fatali, in pazienti trattati con inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2, Sodium-glucose co-transporter 2), tra cui canagliflozin. In diversi casi, la condizione clinica si è presentata in maniera atipica, con valori di glucosio nel sangue solo moderatamente aumentati, inferiori a 14 mmol/L (250 mg/dL). Non è noto se la DKA ha più probabilità di verificarsi con dosi più elevate di canagliflozin. Il rischio di DKA sembra essere maggiore nei pazienti con una funzionalità renale moderatamente o gravemente ridotta che necessitano di insulina.

Il rischio di DKA deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolori addominali, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, confusione, stanchezza insolita o sonnolenza. I pazienti devono essere immediatamente valutati per DKA se si verificano questi sintomi, indipendentemente dal livello di glucosio nel sangue.

Nei pazienti in cui la DKA si sospetta o viene diagnosticata, il trattamento con Vokanamet deve essere interrotto immediatamente.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ricoverati in ospedale per interventi di chirurgia maggiore o gravi malattie acute. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine. Il trattamento con Vokanamet può essere riavviato quando i valori dei chetoni sono normali e le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

Prima di iniziare il trattamento con Vokanamet devono essere considerati quei fattori nella storia del paziente che possono predisporre a DKA.

La chetoacidosi diabetica può prolungarsi dopo l'interruzione di Vokanamet in alcuni pazienti, cioè può durare più a lungo di quanto previsto dall'emivita plasmatica di canagliflozin (vedere paragrafo 5.2). È stata osservata una glicosuria prolungata insieme a DKA persistente. Fattori indipendenti da canagliflozin possono essere coinvolti in periodi prolungati di DKA. La carenza di insulina può contribuire alla chetoacidosi diabetica prolungata e deve essere corretta quando verificata.

I pazienti che possono essere ad alto rischio di DKA sono pazienti con una bassa funzionalità della riserva delle cellule beta (ad esempio diabetici di tipo 2 con basso C-peptide o diabete autoimmune latente negli adulti (LADA, Latent Autoimmune Diabetes in Adults), o pazienti con una storia di pancreatite), pazienti con condizioni che portano a una limitata assunzione di cibo o grave disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti con incremento del fabbisogno insulinico a causa di malattia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcool. Gli inibitori SGLT-2 devono essere usati con cautela in questi pazienti.

Non è raccomandato iniziare nuovamente il trattamento con gli inibitori SGLT-2 in pazienti con precedente diagnosi di chetoacidosi diabetica mentre erano in trattamento con inibitori SGLT-2, a meno che un altro chiaro fattore scatenante sia stato identificato e risolto.

La sicurezza e l'efficacia di canagliflozin nei pazienti con diabete di tipo 1 non sono state accertate e Vokanamet non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 1. Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la DKA si verifica con frequenza "comune" quando i pazienti con diabete di tipo 1 vengono trattati con inibitori SGLT-2.

#### Amputazioni a carico degli arti inferiori

Negli studi clinici a lungo termine con canagliflozin condotti in pazienti con diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare (CVD) accertata o almeno 2 fattori di rischio di CVD, canagliflozin era associato a un rischio superiore di amputazione a carico degli arti inferiori rispetto al placebo (0,63 *versus* 0,34 eventi per 100 pazienti/anno, rispettivamente) e tale aumento riguardava principalmente le dita dei piedi e del metatarso (vedere paragrafo 4.8). In uno studio clinico a lungo termine in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica, non è stata osservata alcuna differenza nella riduzione del rischio di amputazioni a carico degli arti inferiori nei pazienti trattati con canagliflozin 100 mg rispetto al placebo. In questo studio sono state adottate le misure precauzionali di seguito indicate. Poiché non è stato stabilito un meccanismo alla base di tali eventi, i fattori di rischio per l'amputazione, oltre ai fattori di rischio generali, sono sconosciuti.

Prima di iniziare Vokanamet, tenere in considerazione i fattori nell'anamnesi del paziente che possono aumentare il rischio di amputazione. Come misure precauzionali, occorre tenere in considerazione un attento monitoraggio dei pazienti con un rischio più elevato di eventi di amputazione e la raccomandazione ai pazienti circa l'importanza preventiva della cura routinaria del piede e del mantenimento di un'adeguata idratazione. Deve essere presa in considerazione anche l'interruzione del trattamento con Vokanamet nei soggetti che sviluppano a livello degli arti inferiori eventi significativi che possano precedere l'amputazione come ulcere cutanee, infezioni, osteomielite o gangrena.

#### Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

In pazienti donne e uomini che assumono inibitori SGLT2 sono stati riportati casi post-marketing di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier). Questo è un evento raro ma serio e potenzialmente mortale che richiede un intervento chirurgico urgente e un trattamento antibiotico.

I pazienti devono essere avvisati di consultare un medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, indolenzimento, eritema o gonfiore nell'area genitale o perineale, con febbre o malessere.



Bisogna essere consapevoli che l'infezione uro-genitale o l'ascesso perineale possono precedere la fascite necrotizzante. Se si sospetta la gangrena di Fournier, Vokanamet deve essere sospeso e deve essere avviato un trattamento tempestivo (inclusi antibiotici e rimozione chirurgica).

### Ematocrito elevato

Con il trattamento con canagliflozin è stato osservato un aumento dell'ematocrito (vedere paragrafo 4.8); pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio nei pazienti con livelli di ematocrito già elevati.

### Pazienti anziani (≥ 65 anni)

I pazienti anziani possono presentare un rischio maggiore di deplezione di volume, hanno maggiore probabilità di essere in trattamento con diuretici e di avere una funzione renale compromessa. Nei pazienti di età ≥ 75 anni è stata riportata un'incidenza più elevata di reazioni avverse associate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione). Inoltre, in questi pazienti sono state riportate maggiori diminuzioni di eGFR (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

### Infezioni micotiche genitali

Coerentemente con il meccanismo di inibizione del SGLT-2 e con l'aumentata escrezione urinaria di glucosio (UGE, Urinary Glucose Excretion), sono stati riportati negli studi clinici con canagliflozin casi di candidosi vulvovaginale nelle donne e balaniti o balanopostiti negli uomini (vedere paragrafo 4.8). I pazienti di entrambi i sessi con una storia di infezioni micotiche genitali avevano maggiore probabilità di sviluppare un'infezione. Balaniti e balanopostiti si sono verificate soprattutto in pazienti non circoncisi, che in alcuni casi sono esitate in fimosi e/o circoncisione. La maggior parte delle infezioni micotiche genitali sono guarite con trattamenti antifungini topici, prescritti dal medico o di automedicazione, continuando la terapia con Vokanamet.

### Infezioni delle vie urinarie

In pazienti trattati con canagliflozin sono stati segnalati casi post-marketing di infezioni complicate delle vie urinarie, incluse pielonefrite e urosepsi, che spesso hanno determinato l'interruzione del trattamento. Nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie deve essere presa in considerazione l'interruzione temporanea di canagliflozin.

### Insufficienza cardiaca

L'esperienza in soggetti con insufficienza cardiaca di classe III New York Heart Association (NYHA) è limitata, e non c'è esperienza di studi clinici con canagliflozin in pazienti con insufficienza cardiaca di classe IV NYHA.

### Parametri urinari di laboratorio

Dato il meccanismo d'azione di canagliflozin, i pazienti che assumono Vokanamet risulteranno positivi al test per il glucosio nell'urina.

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio"

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacocinetica con Vokanamet; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi (canagliflozin e metformina). La co-somministrazione di

canagliflozin (300 mg una volta al giorno) e metformina (2.000 mg una volta al giorno) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin o metformina.

Canagliflozin

### Interazioni farmacodinamiche

#### Diuretici

L'effetto di canagliflozin può sommarsi all'effetto dei diuretici e aumentare il rischio di disidratazione e ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Non è raccomandato l'uso di canagliflozin nei pazienti che assumono diuretici dell'ansa.

#### Insulina e secretagoghi dell'insulina

L'insulina ed i secretagoghi dell'insulina, come le sulfoniluree, possono causare ipoglicemia. Pertanto può essere necessario somministrare una dose inferiore di insulina o di secretagogo per ridurre il rischio di ipoglicemia quando si usano in associazione a Vokanamet (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

### Interazioni farmacocinetiche

#### Effetti di altri medicinali su canagliflozin

Canagliflozin viene metabolizzato principalmente attraverso la coniugazione con glucuronide mediata dalla uridina 5'-difosfo (UDP) glucuronil-transferasi (UGT) 1A9 e 2B4. Canagliflozin è trasportato dalla glicoproteina-P (P-gp) e dalla proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein).

Gli induttori enzimatici (come l'erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbiturici, fenitoina, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) possono determinare una riduzione dell'esposizione a canagliflozin. In seguito alla co-somministrazione di canagliflozin e rifampicina (un induttore di vari trasportatori attivi ed enzimi che metabolizzano i medicinali), sono state osservate riduzioni del 51% e 28% rispettivamente dell'esposizione sistemica (area sotto la curva, AUC) e della concentrazione di picco ( $C_{max}$ ) di canagliflozin. Questa riduzione di esposizione a canagliflozin può diminuirne l'efficacia.

Se un induttore combinato di questi enzimi UGT e proteine di trasporto deve essere somministrato insieme a canagliflozin, è appropriato monitorare il controllo glicemico per valutare la risposta a canagliflozin. Se un induttore di questi enzimi UGT deve essere co-somministrato a canagliflozin, deve essere considerato un aumento della dose a 150 mg di Vokanamet due volte al giorno se i pazienti tollerano al momento canagliflozin 50 mg due volte al giorno e richiedono un controllo glicemico addizionale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Colestiramina può potenzialmente ridurre l'esposizione a canagliflozin. La dose di canagliflozin deve essere assunta almeno 1 ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari per minimizzare la possibile interferenza con il loro assorbimento.

Studi di interazione suggeriscono che la farmacocinetica di canagliflozin non è alterata da metformina, idroclorotiazide, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrol), ciclosporina e/o probenecid.

#### Effetti di canagliflozin su altri medicinali

##### *Digossina*

L'associazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 7 giorni con una singola dose di 0,5 mg di digossina seguita da 0,25 mg/die per 6 giorni ha determinato un incremento del 20% dell'AUC e del 36% della  $C_{max}$  della digossina, probabilmente dovuti all'inibizione della P-gp. È stata osservata *in*

*in vitro* una inibizione della P-gp da parte di canagliflozin. I pazienti che assumono digossina o altri glicosidi cardiaci (ad es. digitossina) devono essere monitorati in modo appropriato.

#### *Litio*

L'uso concomitante di un inibitore SGLT2 con litio può ridurre le concentrazioni sieriche di litio. Monitorare più attentamente la concentrazione sierica di litio durante il trattamento con canagliflozin, in particolare all'inizio del trattamento e durante le modifiche del dosaggio.

#### *Dabigatran*

Non è stato studiato l'effetto della co-somministrazione di canagliflozin (un debole inibitore della P-gp) su dabigatran etexilato (un substrato della P-gp). Siccome le concentrazioni di dabigatran possono aumentare in presenza di canagliflozin, deve essere effettuato un monitoraggio (per segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran è associato a canagliflozin.

#### *Simvastatina*

L'associazione di canagliflozin 300 mg una volta al giorno per 6 giorni con una singola dose di 40 mg di simvastatina (substrato del CYP3A4) ha determinato un incremento del 12% dell'AUC e del 9% della C<sub>max</sub> della simvastatina, e un incremento del 18% dell'AUC e del 26% della C<sub>max</sub> della simvastatina acida. L'aumentata esposizione a simvastatina e simvastatina acida non è considerata clinicamente rilevante.

Non può essere esclusa l'inibizione di BCRP da parte di canagliflozin ad un livello intestinale e può quindi verificarsi l'aumento dell'esposizione per i medicinali trasportati da BCRP ad esempio alcune statine come rosuvastatina e alcuni medicinali antitumorali.

Negli studi di interazione, canagliflozin allo *steady-state* non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di metformina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrol), glibenclamide, paracetamolo, idroclorotiazide o warfarina.

#### Interferenza con medicinale/test di laboratorio

##### *Saggio 1,5- anidro-glucitolo (1,5 AG)*

Gli aumenti nell'escrezione urinaria di glucosio con canagliflozin possono erroneamente abbassare i livelli di 1,5 AG e rendere le misurazioni di 1,5 AG inaffidabili per la valutazione del controllo glicemico. Pertanto, saggi di 1,5 AG non devono essere usati per la valutazione del controllo glicemico nei pazienti che assumono Vokanamet. Per ulteriori dettagli, può essere consigliabile contattare il produttore specifico dei saggi di 1,5 AG.

#### Metformina

##### Uso concomitante non raccomandato

##### *Alcool*

L'intossicazione da alcool è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica (in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica) dovuto al principio attivo metformina di Vokanamet (vedere paragrafo 4.4). Deve essere evitato il consumo di alcool e di medicinali contenenti alcool.

##### *Agenti di contrasto iodati*

La somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto iodati nelle indagini radiologiche può portare ad insufficienza renale che comporta accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. La somministrazione di Vokanamet deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

### Medicinali cationici

I medicinali cationici eliminati tramite secrezione tubulare renale (es. cimetidina) possono interagire con la metformina perché competono con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio condotto su sette volontari normali sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, aumentava l'AUC della metformina del 50% e il C<sub>max</sub> dell'81%. Pertanto, devono essere considerati un attento monitoraggio del controllo glicemico, un aggiustamento della dose entro la posologia raccomandata e variazioni nel trattamento diabetico in caso di co-somministrazione di medicinali cationici eliminati tramite secrezione tubulare renale (vedere paragrafi 4.4 and 5.1).

### Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), beta-2-agonisti e diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e deve essere effettuato con maggiore frequenza il monitoraggio del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose dei medicinali ipoglicemizzanti deve essere aggiustata durante la terapia concomitante e al momento della sua interruzione.

A causa della loro potenziale capacità di diminuire la funzionalità renale, i diuretici (soprattutto i diuretici dell'ansa) possono aumentare il rischio di acidosi lattica associata alla metformina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di canagliflozin da solo o Vokanamet nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Un numero limitato di dati sull'uso di metformina nelle donne in gravidanza non indica un aumento di rischio di malformazioni congenite. Gli studi sugli animali con metformina non indicano effetti dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Vokanamet non deve essere usato durante la gravidanza. Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con Vokanamet deve essere interrotto.

### Allattamento

Non sono stati condotti studi sugli animali in allattamento con le sostanze attive combinate di Vokanamet. Non è noto se canagliflozin e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di canagliflozin/metaboliti nel latte, nonché effetti farmacologicamente mediati nella progenie allattata e nei ratti giovani esposti a canagliflozin (vedere paragrafo 5.3). Metformina è escreta nel latte materno umano in piccole quantità. Il rischio per i neonati/bambini non può essere escluso. Vokanamet non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno.

### Fertilità

Non è stato studiato l'effetto di Vokanamet sulla fertilità nella specie umana. Non si sono osservati effetti di canagliflozin sulla fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vokanamet non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando Vokanamet è usato in terapia aggiuntiva con insulina o un secretagogo dell'insulina, e del rischio elevato di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume intravascolare, come capogiri posturali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

Canagliflozin

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di canagliflozin è stata valutata in 22.645 pazienti con diabete di tipo 2, inclusa la valutazione di canagliflozin in associazione a metformina in 16.334 pazienti. In aggiunta, è stato condotto uno studio clinico di fase 2, in doppio cieco di 18-settimane, controllato con placebo con una dose di due volte al giorno (canagliflozin 50 mg o 150 mg come terapia aggiuntiva con metformina 500 mg) in 279 pazienti nei quali 186 pazienti erano trattati con canagliflozin come terapia aggiuntiva con metformina.

La valutazione primaria di sicurezza e tollerabilità è stata condotta in un'analisi aggregata (n = 2.313) di quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo (in monoterapia e in terapia aggiuntiva con metformina, metformina e una sulfonilurea, metformina e pioglitazone). Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento erano ipoglicemia quando associato ad insulina o una sulfonilurea, candidosi vulvovaginale, infezione del tratto urinario e poliuria o pollachiuria (cioè minzione frequente). In questi studi le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento in  $\geq 0,5\%$  di tutti i pazienti trattati con canagliflozin sono state candidosi vulvovaginale (0,7% delle pazienti donne) e balanite o balanopostite (0,5% dei pazienti uomini). Altre analisi della sicurezza (compresi i dati a lungo termine) utilizzando i dati dell'intero programma di studi di canagliflozin (studi controllati con placebo e con medicinale attivo) sono state condotte per valutare le reazioni avverse riportate in modo da identificare le reazioni avverse (vedere Tabella 2) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

##### Tabella delle reazioni avverse

L'elenco delle reazioni avverse nella Tabella 2 si basa sull'analisi degli studi controllati con placebo e con medicinale attivo descritti sopra. Nella tabella sono anche riportate le reazioni avverse provenienti dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse elencate sotto sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) provenienti dagli studi controllati con placebo<sup>a</sup> e con medicinale attivo e dall'esperienza post-marketing**

Classificazione per organi e sistemi Frequenza	Reazione avversa
<b><i>Infezioni ed infestazioni</i></b>	
molto comune	Candidosi vulvovaginale <sup>b,j</sup>
comune	Balanite o balanopostite <sup>b,k</sup> , Infezione del tratto urinario <sup>c</sup> (pielonefrite e urosepsi sono state riportate dall'esperienza post-marketing)

non noto	Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) <sup>d</sup>
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	
raro	Reazione anafilattica
<b><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></b>	
molto comune	Ipoglicemia in associazione a insulina o sulfonilurea <sup>c</sup>
non comune	Disidratazione <sup>a</sup>
raro	Chetoacidosi diabetica <sup>b</sup>
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	
non comune	Capogiri posturali <sup>a</sup> , Sincope <sup>a</sup>
<b><i>Patologie vascolari</i></b>	
non comune	Ipotensione <sup>a</sup> , Ipotensione ortostatica <sup>a</sup>
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>	
comune	Stipsi, Sete <sup>f</sup> , Nausea
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>	
non comune	Fotosensibilità, Rash <sup>g</sup> , Orticaria
raro	Angioedema
<b><i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i></b>	
non comune	Frattura ossea <sup>h</sup>
<b><i>Patologie renali e urinarie</i></b>	
comune	Poliuria o Pollachiuria <sup>i</sup>
non comune	Insufficienza renale (principalmente in un quadro di ipovolemia)
<b><i>Esami diagnostici</i></b>	
comune	Dislipidemia <sup>l</sup> , Ematocrito aumentato <sup>b,m</sup>
non comune	Creatinina ematica aumentata <sup>b,n</sup> , Urea ematica aumentata <sup>b,o</sup> , Potassio ematico aumentato <sup>b,p</sup> , Fosfato ematico <sup>q</sup> aumentato <sup>q</sup>
<b><i>Procedure mediche e chirurgiche</i></b>	
non comune	Amputazioni a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi e del metatarso), soprattutto nei pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Correlate alla deplezione di volume; vedere paragrafo 4.4 e la descrizione delle reazioni avverse (RA) riportata di seguito.

<sup>b</sup> Vedere paragrafo 4.4 e la descrizione delle RA riportata di seguito.

<sup>c</sup> Vedere la descrizione delle RA riportata di seguito.

<sup>d</sup> Vedere paragrafo 4.4

<sup>e</sup> I profili dei dati di sicurezza dei singoli studi registrativi (inclusi studi nei pazienti con insufficienza renale moderata; pazienti anziani [ $\geq 55$  anni a  $\leq 80$  anni]; pazienti con aumentato rischio di malattia cardiovascolare e rischio renale) erano generalmente in linea con le reazioni avverse identificate in questa tabella.

<sup>f</sup> Sete include i termini sete, bocca secca e polidipsia.

<sup>g</sup> Rash include i termini rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustolare e rash vescicolare.

<sup>h</sup> Correlata alla frattura ossea; vedere la descrizione delle RA riportata di seguito.

<sup>i</sup> Poliuria o Pollachiuria includono i termini poliuria, pollachiuria, minzione imperiosa, nicturia, e diuresi aumentata.

<sup>j</sup> Candidosi vulvovaginale include i termini candidosi vulvovaginale, infezione micotica vulvovaginale, vulvovaginite, infezione vaginale, vulvite e infezione genitale micotica.

<sup>k</sup> Balanite o balanopostiti includono i termini balanite, balanopostite, balanite da candida e infezione genitale fungina.

<sup>l</sup> Percentuale media aumenta dal basale per canagliflozin 100 mg e 300 mg *versus* placebo, rispettivamente, erano colesterolo totale 3,4% e 5,2% *versus* 0,9%; colesterolo HDL 9,4% e 10,3% *versus* 4,0%; colesterolo LDL 5,7% e 9,3% *versus* 1,3%; colesterolo non-HDL 2,2% e 4,4% *versus* 0,7%; trigliceridi 2,4% e 0,0% *versus* 7,6%.

<sup>m</sup> Variazioni medie dal basale in ematocrito erano 2,4% e 2,5% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente,

rispetto a 0,0% per placebo.

- <sup>n</sup> Variazioni percentuali medie dal basale in creatinina erano 2,8% e 4,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 1,5% per placebo.
- <sup>o</sup> Variazioni percentuali medie dal basale in azoto ureico nel sangue erano 17,1% e 18,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto al 2,7% per placebo.
- <sup>p</sup> Variazioni percentuali medie dal basale in potassio nel sangue erano 0,5% e 1,0% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispettivamente, rispetto a 0,6% per placebo.
- <sup>q</sup> Variazioni percentuali medie dal basale in fosfato nel sangue erano 3,6% e 5,1% per canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto a 1,5% per placebo.

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### Amputazioni a carico degli arti inferiori

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che presentano malattia cardiovascolare accertata o almeno 2 fattori di rischio di malattia cardiovascolare, canagliflozin è stato associato a un rischio di amputazione superiore a carico degli arti inferiori secondo quanto osservato nel Programma integrato CANVAS, comprensivo di CANVAS e CANVAS-R, due ampie sperimentazioni a lungo termine, randomizzate, controllate con placebo, atte a valutare 10.134 pazienti. Lo squilibrio si è verificato già nelle prime 26 settimane di terapia. I pazienti partecipanti agli studi CANVAS e CANVAS R sono stati seguiti, rispettivamente, per una media di 5,7 e 2,1 anni. Indipendentemente dal trattamento con canagliflozin o placebo, il rischio di amputazione è stato più elevato nei pazienti con un'anamnesi al basale di amputazione pregressa, malattia vascolare periferica e neuropatia. Il rischio di amputazione a carico degli arti inferiori non era dose - dipendente. I risultati relativi alle amputazioni nel Programma integrato CANVAS sono riportati nella Tabella 3.

Non vi sono state differenze nel rischio di amputazioni a carico degli arti inferiori associato all'uso di canagliflozin 100 mg rispetto al placebo (1,2 *versus* 1,1 eventi per 100 pazienti/anno, rispettivamente [HR: 1,11; IC 95% 0,79, 1,56]) in uno studio sugli esiti renali a lungo termine in 4.397 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica (vedere paragrafo 4.4). In altri studi sul diabete di tipo 2 con canagliflozin, che hanno arruolato una popolazione diabetica generale di 8.114 pazienti, non è stata osservata alcuna differenza nel rischio di amputazione a carico degli arti inferiori rispetto al controllo.

**Tabella 3: Analisi integrata delle amputazioni negli studi CANVAS e CANVAS-R**

	<b>Placebo N = 4.344</b>	<b>canagliflozin N = 5.790</b>
Numero totale di soggetti con eventi, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Percentuale di incidenza (per 100 pazienti/anno)	0,34	0,63
HR (IC al 95%) rispetto a placebo		1,97 (1,41, 2,75)
Amputazione minore, n (%) <sup>*</sup>	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Amputazione maggiore, n (%) <sup>†</sup>	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Nota: L'incidenza si basa sul numero di pazienti con almeno un'amputazione e non sul numero totale di eventi di amputazione. Il follow-up del paziente viene calcolato dal Giorno 1 alla data del primo evento di amputazione. Alcuni pazienti hanno subito più di un'amputazione. La percentuale di amputazioni minori e maggiori si basa sul livello più elevato di amputazioni per ciascun paziente.

\* Dita dei piedi e metatarso

† Cavaglia, sotto il ginocchio e sopra il ginocchio

Tra i soggetti nel Programma CANVAS che hanno subito un'amputazione, le dita del piede e il metatarso sono risultati i siti più frequenti (71%) in entrambi i gruppi di trattamento (vedere Tabella 3). Amputazioni multiple (alcune delle quali hanno interessato entrambi gli arti inferiori) sono state osservate di rado e in proporzioni simili in entrambi i gruppi di trattamento.

Infezioni a carico degli arti inferiori, ulcere del piede diabetico, arteriopatia periferica e gangrena sono stati gli eventi medici più comuni associati alla necessità di amputazione in entrambi i gruppi di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### Reazioni avverse correlate alla deplezione di volume

Nell'analisi aggregata dei quattro studi clinici della durata di 26 settimane controllati con placebo, l'incidenza di tutte le reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione, disidratazione e sincope) era dell'1,2% per canagliflozin 100 mg, 1,3% per canagliflozin 300 mg e 1,1% per placebo. L'incidenza con canagliflozin nei due studi clinici con controllo attivo è stata simile ai medicinali di confronto.

In uno degli studi cardiovascolari specifici, a lungo termine (CANVAS), in cui i pazienti erano generalmente più anziani e con una maggior frequenza di complicazioni del diabete, le percentuali di incidenza delle reazioni avverse correlate alla deplezione di volume erano 2,3% con canagliflozin 100 mg, 2,9% con canagliflozin 300 mg, e 1,9% con placebo eventi per 100 pazienti/anno.

Per valutare i fattori di rischio di queste reazioni avverse è stata condotta un'analisi aggregata più ampia (N = 12.441) dei pazienti di 13 studi clinici di fase 3 e fase 4 controllati, che includevano entrambe le dosi di canagliflozin. In questa analisi aggregata, i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa, i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, e i pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto generalmente incidenze maggiori di queste reazioni avverse. Per i pazienti che assumevano diuretici dell'ansa le percentuali di incidenza erano 5,0% con canagliflozin 100 mg e 5,7% con canagliflozin 300 mg in confronto a 4,1% eventi per 100 pazienti/anno di esposizione nel gruppo di controllo. Per i pazienti con eGFR al basale da 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le percentuali di incidenza erano 5,2% con canagliflozin 100 mg e 5,4% con canagliflozin 300 mg in confronto a 3,1% eventi per 100 pazienti/anno di esposizione nel gruppo di controllo. Nei pazienti di età ≥ 75 anni, le percentuali di incidenza erano 5,3% con canagliflozin 100 mg e 6,1% con canagliflozin 300 mg in confronto a 2,4% eventi per 100 pazienti/anno di esposizione nel gruppo di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nello studio cardiovascolare dedicato e nell'analisi aggregata più ampia, così come in uno studio dedicato sugli esiti renali a lungo termine, le interruzioni del trattamento dovute a reazioni avverse correlate alla deplezione di volume e le reazioni avverse gravi correlate alla deplezione di volume non erano aumentate con canagliflozin.

### Ipoglicemia in terapia aggiuntiva con insulina o secretagoghi dell'insulina

La frequenza dell'ipoglicemia è stata bassa (circa 4%) in tutti i gruppi di trattamento, incluso il placebo, con canagliflozin in monoterapia o in aggiunta a metformina. Quando canagliflozin era associato alla terapia insulinica, l'ipoglicemia è stata osservata nel 49,3%, 48,2% e 36,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo e ipoglicemia grave si è verificata nell'1,8%, 2,7% e 2,5% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo. Quando canagliflozin era associato ad una sulfonilurea, l'ipoglicemia è stata osservata nel 4,1%, 12,5% e 5,8% dei pazienti trattati, rispettivamente, con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### Infezioni micotiche genitali

Candidosi vulvovaginale (termine che comprende vulvovaginite e infezione micotica vulvovaginale) è stata riportata nel 10,4% e 11,4% delle pazienti trattate con canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg, rispettivamente, in confronto al 3,2% delle pazienti trattate con placebo. La maggior parte dei casi riportati di candidosi vulvovaginale sono comparsi durante i primi quattro mesi di trattamento con canagliflozin. Il 2,3% delle pazienti di sesso femminile che assumevano canagliflozin ha avuto più di una infezione. Complessivamente lo 0,7% di tutte le pazienti ha interrotto la somministrazione di canagliflozin a causa di candidosi vulvovaginale (vedere paragrafo 4.4). Nel Programma CANVAS, la durata mediana dell'infezione è stata più lunga nel gruppo canagliflozin rispetto al gruppo placebo.

Balanite o balanopostite da candida si sono manifestate nei pazienti di sesso maschile trattati rispettivamente con canagliflozin e placebo con percentuali pari a 2,98 e 0,79 eventi per 100 pazienti/anno. Il 2,4% dei pazienti di sesso maschile trattati con canagliflozin ha avuto più di una



infezione. La percentuale dei pazienti di sesso maschile che hanno interrotto canagliflozin a causa di balanite o balanopostite da candida è stato pari a 0,37 eventi per 100 pazienti/anno. La fimosi è stata segnalata con percentuali pari a 0,39 e 0,07 eventi per 100 pazienti/anno con canagliflozin e placebo rispettivamente. La circoncisione è stata praticata con percentuali pari a 0,31 e 0,09 eventi per 100 pazienti/anno con canagliflozin e placebo rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

### Infezioni delle vie urinarie

Negli studi clinici, sono state riportate più frequentemente infezioni delle vie urinarie con canagliflozin 100 mg e 300 mg (5,9% *versus* 4,3%, rispettivamente) rispetto al 4,0% con placebo. La maggior parte delle infezioni era di grado da lieve a moderato, senza un aumento di reazioni avverse gravi. In questi studi, i soggetti hanno risposto ai trattamenti standard, continuando il trattamento con canagliflozin.

Tuttavia, in pazienti trattati con canagliflozin sono stati segnalati casi post-marketing di infezioni complicate delle vie urinarie, incluse pielonefrite e urosepsi, che spesso hanno determinato l'interruzione del trattamento.

### Frattura ossea

In uno studio cardiovascolare (CANVAS) su 4.327 soggetti trattati con malattia cardiovascolare accertata o con almeno due fattori di rischio di malattia cardiovascolare, le percentuali di incidenza di tutte le fratture ossee valutate erano 1,6, 1,8 e 1,1 per 100 anni-paziente di follow-up per canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, rispettivamente, con uno squilibrio iniziale delle fratture che si sono verificate entro le prime 26 settimane di terapia.

In altri due studi a lungo termine e negli studi condotti nella popolazione diabetica in generale, non sono state osservate differenze nel rischio di fratture con canagliflozin rispetto al controllo. In un secondo studio cardiovascolare (CANVAS-R) su 5.807 soggetti trattati con malattia cardiovascolare accertata o con almeno 2 fattori di rischio di malattia cardiovascolare, le percentuali di incidenza di tutte le fratture ossee valutate sono state 1,1 e 1,3 eventi per 100 pazienti/anno di follow-up per canagliflozin e placebo, rispettivamente.

In uno studio sugli esiti renali a lungo termine in 4.397 soggetti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica trattati, le percentuali di incidenza di tutte le fratture ossee valutate sono state 1,2 eventi per 100 pazienti/anno di follow-up sia per canagliflozin 100 mg che per il placebo. In altri studi sul diabete di tipo 2 con canagliflozin, che hanno arruolato una popolazione diabetica in generale di 7.729 pazienti e hanno valutato le fratture ossee, le percentuali di incidenza di tutte le fratture ossee valutate sono state 1,2 e 1,1 per 100 pazienti/anno di follow-up per canagliflozin e medicinale di controllo, rispettivamente. Dopo 104 settimane di trattamento, canagliflozin non ha influenzato negativamente la densità minerale ossea.

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

In una analisi aggregata di 13 studi clinici controllati con placebo e controllati con attivo, il profilo di sicurezza nei pazienti anziani era generalmente consistente con quello nei pazienti più giovani. I pazienti di età ≥ 75 anni hanno avuto un'incidenza più elevata di reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (come capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) con percentuali di incidenza di 5,3, 6,1 e 2,4 eventi per 100 anni-paziente di esposizione con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e nel gruppo di controllo, rispettivamente. Diminuzioni di eGFR (-3,4 e -4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sono state riportate rispettivamente con canagliflozin 100 mg e 300 mg, rispetto al gruppo di controllo (-4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). L'eGFR media al basale era 62,5, 64,7 e 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rispettivamente per canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e il gruppo di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Compromissione renale

I pazienti con un eGFR basale < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> hanno avuto maggiore incidenza di reazioni avverse associate alla deplezione di volume (ad es. capogiri posturali, ipotensione ortostatica, ipotensione) con percentuali di incidenza di 5,3, 5,1 e 3,1 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione rispettivamente con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Le percentuali di incidenza complessiva dell'aumento dei livelli sierici di potassio è stata maggiore nei pazienti con insufficienza renale moderata, con percentuali di incidenza di 4,9, 6,1 e 5,4 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo, rispettivamente. In generale, gli innalzamenti sono stati transitori e non hanno richiesto trattamento specifico.

Nei pazienti con insufficienza renale moderata, gli incrementi di creatinina sierica i 9,2 µmol/l e di BUN di circa 1,0 mmol/l sono stati osservati con entrambe le dosi di canagliflozin. Le percentuali di incidenza per riduzioni maggiori di eGFR (> 30%) in qualunque momento durante il trattamento erano 7,3, 8,1 e 6,5 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione, rispettivamente con canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e placebo. All'ultimo valore post-basale, le percentuali di incidenza di tali riduzioni sono state pari a 3,3 per i pazienti trattati con canagliflozin 100 mg, 2,7 per quelli trattati con canagliflozin 300 mg, e 3,7 eventi per 100 pazienti/anno di esposizione per quelli che ricevevano placebo (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti trattati con canagliflozin indipendentemente dall'eGFR al basale hanno presentato un'iniziale riduzione dell'eGFR media. Successivamente, l'eGFR si è stabilizzata o è gradualmente aumentata durante il trattamento continuato. L'eGFR media è tornata al livello del basale dopo l'interruzione del trattamento, suggerendo che le variazioni emodinamiche rivestono un ruolo importante in tali variazioni nella funzionalità renale.

### Metformina

La Tabella 4 presenta le reazioni avverse riportate nei pazienti che hanno ricevuto metformina in monoterapia e che non sono state osservate nei pazienti che hanno ricevuto canagliflozin, classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC). Le frequenze si basano sulle informazioni disponibili dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della metformina.

**Tabella 4: Frequenza delle reazioni avverse della metformina identificate dagli studi clinici e dai dati post-marketing**

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	Reazione avversa
Frequenza	
<b><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></b>	
comune	Riduzione/deficit di vitamina B <sub>12</sub> <sup>a</sup>
molto raro	Acidosi lattica
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	
comune	Disturbi del gusto
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>	
molto comune	Sintomi gastrointestinali <sup>b</sup>
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>	
molto raro	Eritema, prurito e orticaria
<b><i>Patologie epatobiliari</i></b>	
molto raro	Test della funzionalità epatica anomali, epatite

<sup>a</sup> La metformina può comunemente ridurre i livelli sierici di vitamina B<sub>12</sub>, che può determinare un deficit clinicamente significativo di vitamina B<sub>12</sub> (ad es., anemia megaloblastica). Il rischio di bassi livelli di vitamina B<sub>12</sub> aumenta con l'aumentare della dose di metformina, della durata del trattamento e/o nei pazienti con fattori di rischio noti per causare carenza di vitamina B<sub>12</sub>. In questi pazienti si raccomanda il monitoraggio periodico dei livelli di vitamina B<sub>12</sub>.

<sup>b</sup> Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito si verificano molto frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente in molti casi.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Canagliflozin

Sono generalmente ben tollerate le dosi singole di canagliflozin fino a 1.600 mg in soggetti sani, e canagliflozin 300 mg due volte al giorno per 12 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2.

### Metformina

Non è stata riscontrata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Sovradosaggi elevati di metformina o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina cloridrato è l'emodialisi.

### Terapia

In caso di sovradosaggio con Vokanamet, è ragionevole impiegare le usuali misure di supporto, ad es. rimuovere il materiale ancora presente nel tratto gastrointestinale, instaurare monitoraggio clinico e, se necessario, istituire misure cliniche sulla base dello stato clinico del paziente. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina è l'emodialisi. Canagliflozin è stato eliminato solo in modo trascurabile durante una sessione di emodialisi di 4 ore. Canagliflozin non è eliminabile con dialisi peritoneale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, associazione di ipoglicemizzanti, codice ATC: A10BD16.

### Meccanismo d'azione

Vokanamet associa due principi attivi ipoglicemizzanti con meccanismi d'azione differenti e complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: canagliflozin, un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio (sodium-glucose linked transporter-2, SGLT-2) e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

### Canagliflozin

Il trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2), espresso nei tubuli prossimali del rene, è responsabile della maggior parte del riassorbimento del glucosio filtrato dal lume tubulare. I pazienti diabetici hanno mostrato di avere un elevato riassorbimento renale di glucosio, che può contribuire alla persistenza di concentrazioni elevate di glucosio ematico. Canagliflozin è un inibitore attivo per via orale del SGLT-2. Inibendo il SGLT-2, canagliflozin riduce il riassorbimento del glucosio filtrato e abbassa la soglia renale per il glucosio ( $RT_G$ ), aumentando così l'escrezione urinaria di glucosio (UGE, Urinary Glucose Excretion) e abbassando le elevate concentrazioni plasmatiche di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2 per mezzo di questo meccanismo insulino-indipendente. L'aumento dell'UGE con l'inibizione di SGLT-2 si traduce anche in una diuresi osmotica, con un effetto diuretico

che porta alla riduzione della pressione arteriosa sistolica; l'aumento di UGE determina una perdita di calorie e pertanto una riduzione del peso corporeo, come dimostrato negli studi su pazienti con diabete di tipo 2.

L'azione di canagliflozin di aumento dell'UGE mediante la riduzione diretta del glucosio plasmatico è indipendente dall'insulina. Negli studi clinici con canagliflozin è stato osservato il miglioramento nella valutazione del modello omeostatico della funzionalità delle cellule beta (HOMA beta-cell) e della risposta di secrezione insulinica delle cellule beta provocata da un pasto misto.

Negli studi di fase 3, la somministrazione di canagliflozin 300 mg prima del pasto ha determinato una riduzione delle variazioni della glicemia postprandiale maggiore di quella osservata con la dose di 100 mg. Questo effetto di canagliflozin alla dose di 300 mg può, in parte, essere dovuto all'inibizione locale di SGLT-1 intestinale (un importante trasportatore intestinale del glucosio) correlata a concentrazioni elevate transitorie di canagliflozin nel lume intestinale prima dell'assorbimento del medicinale (canagliflozin è un inibitore di SGLT-1 a bassa potenza). Gli studi non hanno rilevato malassorbimento di glucosio con canagliflozin.

### Metformina

Metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce i livelli di glucosio plasmatici sia basali sia post-prandiali. Essa non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia.

Metformina cloridrato può agire tramite tre meccanismi:

- riduzione della produzione di glucosio epatico tramite inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi,
- nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando a livello periferico la captazione e l'utilizzazione del glucosio,
- ritardo dell'assorbimento intestinale di glucosio.

Metformina stimola la sintesi di glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto dei trasportatori di membrana del glucosio GLUT-1 e GLUT-4.

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Ciò è stato osservato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati, di medio o lungo termine: la metformina riduce il colesterolo totale, il colesterolo LDL (Low Density Lipoprotein) ed i livelli di trigliceridi.

### Effetti farmacodinamici di canagliflozin

Dopo dosi orali singole e multiple di canagliflozin somministrate a pazienti con diabete di tipo 2 sono state osservate diminuzioni dose-dipendenti di  $RT_G$  e aumenti di UGE. Partendo da un valore iniziale di  $RT_G$  di circa 13 mmol/L, la soppressione massima della  $RT_G$  media delle 24 ore è stata osservata, con la dose di 300 mg/die, a circa 4 mmol/L a 5 mmol/L nei pazienti con diabete di tipo 2 negli studi di fase 1, suggerendo un basso rischio di ipoglicemia indotta dal trattamento. Nei soggetti con diabete di tipo 2 trattati con 100 o 300 mg di canagliflozin negli studi di fase 1, le riduzioni di  $RT_G$  hanno portato ad aumenti di UGE che andavano da 77 g/die a 119 g/die; l'UGE osservata si traduce in una perdita da 308 kcal/die a 476 kcal/die. Le riduzioni di  $RT_G$  e gli aumenti di UGE si sono mantenuti in un periodo di trattamento di 26 settimane nei pazienti con diabete di tipo 2. Sono stati osservati incrementi moderati (generalmente da < 400 mL a 500 mL) del volume giornaliero di urina che si sono attenuati nel corso di alcuni giorni di somministrazione. L'escrezione urinaria di acido urico è stata aumentata transitoriamente da canagliflozin (del 19% rispetto al basale il giorno 1, e poi attenuandosi al 6% il giorno 2, e all'1% il giorno 13). Ciò è stato accompagnato da una prolungata riduzione della concentrazione sierica di acido urico di circa il 20%.

In uno studio a dose singola in pazienti con diabete di tipo 2, il trattamento con 300 mg prima di un pasto misto ha ritardato l'assorbimento intestinale del glucosio e ha ridotto la glicemia postprandiale attraverso un meccanismo sia renale sia non-renale.

### Efficacia e sicurezza clinica

Sia il miglioramento del controllo glicemico sia la riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare sono parte integrante del trattamento del diabete di tipo 2.

La co-somministrazione di canagliflozin e metformina è stata studiata in pazienti con diabete di tipo 2 inadeguatamente controllato con metformina da sola o in associazione ad altri ipoglicemizzanti.

Non ci sono studi clinici di efficacia condotti con Vokanamet; tuttavia, è stata dimostrata la bioequivalenza di Vokanamet a canagliflozin e metformina co-somministrati in compresse separate nei soggetti sani.

### Canagliflozin

### Efficacia e sicurezza glicemica

Un totale di 10.501 pazienti con diabete di tipo 2 ha partecipato a dieci studi clinici di efficacia e sicurezza, in doppio cieco, controllati, condotti per valutare gli effetti di canagliflozin sul controllo glicemico, includendo 5.151 pazienti trattati con canagliflozin in associazione a metformina. La distribuzione razziale dei pazienti che hanno ricevuto canagliflozin era: 72% Bianchi, 16% Asiatici, 5% Neri e 8% altri gruppi. Il 17% dei pazienti era ispanico. Il 58% dei pazienti era di sesso maschile. I pazienti avevano un'età media complessiva di 59,5 anni (range 21-96 anni); 3.135 pazienti avevano età  $\geq 65$  anni e 513 pazienti  $\geq 75$  anni. Il 58% dei pazienti aveva un indice di massa corporea (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Nel programma di sviluppo clinico sono stati valutati 1.085 pazienti con una eGFR basale tra 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Studi controllati verso placebo

Canagliflozin è stato studiato in duplice terapia con metformina, duplice terapia con una sulfonilurea, triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, triplice terapia con metformina e pioglitazone, come terapia aggiuntiva con insulina e in monoterapia (Tabella 5). In generale, canagliflozin ha fornito risultati di controllo glicemico clinicamente e statisticamente significativi ( $p < 0,001$ ) rispetto a placebo, che includono emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>), la percentuale di pazienti che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ , variazione rispetto al basale della glicemia a digiuno (FPG, Fasting Plasma Glucose) e 2 ore dopo il pasto (PPG, Postprandial Plasma Glucose). Inoltre si sono osservate riduzioni del peso corporeo e della pressione sistolica, rispetto a placebo.

Inoltre, canagliflozin è stato studiato come triplice terapia insieme a metformina e sitagliptin, somministrato in regime di titolazione con una dose iniziale di 100 mg e titolato fino a 300 mg già alla settimana 6 in pazienti che richiedevano un controllo addizionale della glicemia, che presentavano un valore di eGFR adeguato e tolleravano una dose di 100 mg di canagliflozin (Tabella 5). La somministrazione di canagliflozin in regime di titolazione ha prodotto risultati clinicamente e statisticamente significativi ( $p < 0,001$ ) rispetto al placebo per quanto concerne il controllo glicemico, incluse una riduzione della HbA<sub>1c</sub> e la variazione rispetto al basale dell'FPG, oltre a un miglioramento statisticamente significativo ( $p < 0,01$ ) della percentuale di pazienti che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ . Inoltre, si sono osservate riduzioni del peso corporeo e della pressione sistolica, rispetto al placebo.

**Tabella 5: Risultati di efficacia in studi clinici controllati con placebo<sup>a</sup>**

<b>Duplici terapia con metformina (26 settimane)</b>			
	<b>Canagliflozin + metformina</b>		<b>Placebo + metformina (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (media)	7,94	7,95	7,96

Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Peso corporeo</b>			
Basale (media) in kg	88,7	85,4	86,7
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Tripla terapia con metformina e sulfonilurea (26 settimane)</b>			
	<b>Canagliflozin + metformina e sulfonilurea</b>		<b>Placebo + metformina e sulfonilurea (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (media)	8,13	8,13	8,12
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Peso corporeo</b>			
Basale (media) in kg	93,5	93,5	90,8
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Terapia aggiuntiva con insulina<sup>d</sup> (18 settimane)</b>			
	<b>Canagliflozin + insulina</b>		<b>Placebo + insulina (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (media)	8,33	8,27	8,20
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,63	-0,72	0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Peso corporeo</b>			
Basale (media) in kg	96,9	96,7	97,7
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-1,8	-2,3	0,1
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 97,5%)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>
<b>Tripla terapia con metformina e sitagliptin<sup>e</sup> (26 settimane)</b>			
	<b>Canagliflozin + metformina e sitagliptin<sup>g</sup></b>		<b>Placebo + metformina e sitagliptin (N = 106)</b>
	<b>(N = 107)</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (media)	8,53		8,38

Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,91	-0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,89 <sup>b</sup> (-1,19; -0,59)	
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	32 <sup>f</sup>	12
<b>Glicemia a digiuno (mg/dL)</b>		
Basale (media)	186	180
Variazione dal basale (media aggiustata)	-30	-3
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-27 <sup>b</sup> (-40; -14)	
<b>Peso corporeo</b>		
Basale (media) in kg	93,8	89,9
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-3,4	-1,6
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-1,8 <sup>b</sup> (-2,7; -0,9)	

<sup>a</sup> Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  *versus* placebo.

<sup>c</sup> Non pertinente.

<sup>d</sup> Canagliflozin in aggiunta all'insulina (con o senza altri ipoglicemizzanti).

<sup>e</sup> Canagliflozin 100 mg titolato fino a 300 mg

<sup>f</sup>  $p < 0,01$  rispetto a placebo

<sup>g</sup> 90,7% dei soggetti nel gruppo canagliflozin titolato fino a 300 mg.

Oltre agli studi presentati sopra, i risultati di efficacia sulla glicemia osservati in un sotto-studio di 18 settimane in duplice terapia con una sulfonilurea e in uno studio di 26 settimane in triplice terapia con metformina e pioglitazone sono stati generalmente simili a quelli osservati negli altri studi.

Uno studio dedicato ha dimostrato che la co-somministrazione di canagliflozin alla dose di 50 mg e 150 mg due volte al giorno come duplice terapia con metformina ha prodotto risultati clinicamente e statisticamente significativi rispetto al placebo nel controllo glicemico, compreso l'HbA<sub>1c</sub>, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto valori di HbA<sub>1c</sub> < 7%, variazioni dal basale del FPG e nelle riduzioni di peso corporeo come mostrato nella Tabella 6.

**Tabella 6: Risultati di efficacia nello studio clinico controllato con placebo di canagliflozin due volte al giorno<sup>a</sup>**

	Canagliflozin		Placebo (N = 93)
	50 mg due volte al giorno (N = 93)	150 mg due volte al giorno (N = 93)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (media)	7,63	7,53	7,66
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,45	-0,61	-0,01
Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-0,44 <sup>b</sup> (-0,637; -0,251)	-0,60 <sup>b</sup> (-0,792; -0,407)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,8 <sup>d</sup>	57,1 <sup>b</sup>	31,5
<b>Peso corporeo</b>			
Basale (media) in kg	90,59	90,44	90,37
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-2,8	-3,2	-0,6

Differenza dal placebo (media aggiustata) (IC 95%)	-2,2 <sup>b</sup> (-3,1; -1,3)	-2,6 <sup>b</sup> (-3,5; -1,7)	N/A <sup>c</sup>
--	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------

<sup>a</sup> Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultimo studio osservazionale.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  rispetto a placebo.

<sup>c</sup> Non applicabile.

<sup>d</sup>  $p = 0,013$  rispetto a placebo.

### Studi controllati verso medicinale attivo

Canagliflozin è stato posto a confronto con glicemipride in duplice terapia con metformina, e confrontato con sitagliptin in triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea (Tabella 7). Canagliflozin 100 mg una volta al giorno in duplice terapia con metformina ha determinato riduzioni simili di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale e la dose di 300 mg ha determinato riduzioni di HbA<sub>1c</sub> superiori ( $p < 0,05$ ) rispetto a glicemipride, dimostrando così la sua non-inferiorità. Una percentuale minore di pazienti trattati con canagliflozin 100 mg una volta al giorno (5,6%) e canagliflozin 300 mg una volta al giorno (4,9%) ha avuto almeno un evento di ipoglicemia nelle 52 settimane di trattamento, rispetto al gruppo trattato con glicemipride (34,2%). Nello studio che ha confrontato canagliflozin 300 mg una volta al giorno con sitagliptin 100 mg in triplice terapia con metformina ed una sulfonilurea, canagliflozin ha dimostrato una riduzione di HbA<sub>1c</sub> non-inferiore ( $p < 0,05$ ) e superiore ( $p < 0,05$ ) rispetto a sitagliptin. L'incidenza di episodi/eventi di ipoglicemia con canagliflozin 300 mg una volta al giorno e sitagliptin 100 mg è stata rispettivamente di 40,7% e 43,2%. Sono stati osservati anche significativi miglioramenti del peso corporeo e riduzioni della pressione sistolica sia in confronto a glicemipride che a sitagliptin.

**Tabella 7: Risultati di efficacia in studi clinici verso controllo attivo<sup>a</sup>**

<b>Confronto con glicemipride in duplice terapia con metformina (52 settimane)</b>			
	<b>Canagliflozin + metformina</b>		<b>Glicemipride (titolata) + metformina (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (media)	7,78	7,79	7,83
Variazione dal basale (media aggiustata)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenza da glicemipride (media aggiustata) (IC 95%)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Peso corporeo</b>			
Basale (media) in kg	86,8	86,6	86,6
Variazione dal basale % (media aggiustata)	-4,2	-4,7	1,0
Differenza da glicemipride (media aggiustata) (IC 95%)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>Confronto con sitagliptin in triplice terapia con metformina e sulfonilurea (52 settimane)</b>			
	<b>Canagliflozin 300 mg + metformina e sulfonilurea (N = 377)</b>		<b>Sitagliptin 100 mg + metformina e sulfonilurea (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Basale (media)	8,12		8,13
Variazione dal basale (media aggiustata)	-1,03		-0,66



Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/A <sup>c</sup>
<b>Pazienti (%) che hanno ottenuto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6	35,3
<b>Peso corporeo</b>		
Basale (media) in kg	87,6	89,6
Variatione dal basale % (media aggiustata)	-2,5	0,3
Differenza da sitagliptin (media aggiustata) (IC 95%)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Popolazione *intent-to-treat* utilizzando l'ultima osservazione in studio prima di una terapia di emergenza glicemica.

<sup>b</sup>  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> Non pertinente.

<sup>d</sup>  $p < 0,001$ .

### Canagliflozin in terapia di combinazione iniziale con metformina

Canagliflozin è stato valutato in combinazione con metformina come terapia di combinazione iniziale in pazienti con diabete di tipo 2 non controllato con la dieta e l'esercizio fisico. Canagliflozin 100 mg e canagliflozin 300 mg in combinazione con metformina XR hanno comportato un miglioramento superiore, statisticamente significativo, di HbA<sub>1c</sub> in confronto alle rispettive dosi di canagliflozin (100 mg e 300 mg) in monoterapia o alla sola metformina XR (Tabella 8).

**Tabella 8: Risultati di uno studio clinico controllato verso medicinale attivo, della durata di 26 settimane, di canagliflozin come terapia di combinazione iniziale con metformina\***

Parametro di efficacia	Metformina XR (N = 237)	Canagliflozin 100 mg (N = 237)	Canagliflozin 300 mg (N = 238)	Canagliflozin 100 mg + metformina XR (N = 237)	Canagliflozin 300 mg + metformina XR (N = 237)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Basale (media)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Variatione dal basale (media aggiustata)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Differenza da canagliflozin 100 mg (media aggiustata) (IC 95%) <sup>†</sup>				-0,40 <sup>‡</sup> (-0,59; -0,21)	
Differenza da canagliflozin 300 mg (media aggiustata) (IC 95%) <sup>†</sup>					-0,36 <sup>‡</sup> (-0,56; -0,17)
Differenza da metformina XR (media aggiustata) (IC 95%) <sup>†</sup>		-0,06 <sup>‡</sup> (-0,26; 0,13)	-0,11 <sup>‡</sup> (-0,31; 0,08)	-0,46 <sup>‡</sup> (-0,66; -0,27)	-0,48 <sup>‡</sup> (-0,67; -0,28)

<b>Percentuale di pazienti che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43	39	43	50 <sup>§§</sup>	57 <sup>§§</sup>
<b>Peso corporeo</b>					
Basale (media) in kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
Variazione % dal basale (media aggiustata)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Differenza da metformina XR (media aggiustata) (IC 95%) <sup>†</sup>		-0,9 <sup>§§</sup> (-1,6; -0,2)	-1,8 <sup>§</sup> (-2,6; -1,1)	-1,4 <sup>‡</sup> (-2,1; -0,6)	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,4)

\* Popolazione *intent-to-treat*.

<sup>†</sup> Media dei minimi quadrati aggiustata per covariate che includono il valore al basale e il fattore di stratificazione.

<sup>‡</sup> p aggiustato = 0,001

<sup>§</sup> p aggiustato < 0,01

<sup>§§</sup> p aggiustato < 0,05

### Popolazioni speciali

In tre studi condotti in popolazioni speciali (pazienti anziani, pazienti con eGFR da 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e pazienti con malattia cardiovascolare o ad alto rischio di malattia cardiovascolare), canagliflozin è stato aggiunto agli attuali trattamenti stabilizzati per il diabete (dieta, monoterapia o terapia di associazione).

#### *Anziani*

Un totale di 714 pazienti di età ≥ 55 e ≤ 80 anni (227 pazienti da 65 a < 75 anni e 46 pazienti da 75 a ≤ 80) con inadeguato controllo glicemico del trattamento antidiabetico corrente (medicinali ipoglicemizzanti e/o dieta ed esercizio fisico) hanno partecipato per 26 settimane a uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo. Sono state osservate variazioni dal basale statisticamente significative (p < 0,001) dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo, di -0,57% e -0,70% rispettivamente per 100 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### *Pazienti con eGFR da 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

In una analisi aggregata di pazienti (N = 721) con eGFR basale da 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, canagliflozin ha determinato una riduzione clinicamente significativa dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo, con -0,47% per canagliflozin 100 mg e -0,52% per canagliflozin 300 mg. Pazienti con eGFR basale da 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> trattati con canagliflozin 100 mg e 300 mg hanno mostrato un miglioramento in percentuale del peso corporeo rispetto al placebo, rispettivamente di -1,8% e -2,0%.

La maggior parte dei pazienti con eGFR basale da 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> era in trattamento con insulina e/o sulfonilurea (85% [614/721]). È stato notato un incremento degli episodi/eventi di ipoglicemia quando canagliflozin è stato aggiunto a insulina e/o a sulfonilurea, coerentemente con un aumento atteso di ipoglicemia quando un medicinale che non è associato a ipoglicemia è aggiunto a insulina e/o sulfonilurea, (vedere paragrafo 4.8)

### Glicemia a digiuno

In quattro studi controllati verso placebo, il trattamento con canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha determinato variazioni medie di FPG dal basale, rispetto al placebo, comprese tra -1,2 mmol/L e -1,9 mmol/L per canagliflozin 100 mg una volta al giorno, e tra -1,9 mmol/L e -2,4 mmol/L per canagliflozin 300 mg una volta al giorno, rispettivamente.

Queste riduzioni si sono mantenute per tutto il periodo di trattamento ed erano vicine al valore massimo già dopo il primo giorno di trattamento.

### Glucosio postprandiale

Utilizzando un test di valutazione dopo un pasto misto, canagliflozin in monoterapia o in terapia aggiuntiva con uno o due ipoglicemizzanti orali ha ridotto la glicemia postprandiale (PPG) dal basale rispetto a placebo di un valore tra -1,5 mmol/L e -2,7 mmol/L per canagliflozin 100 mg una volta al giorno, e tra -2,1 mmol/L e -3,5 mmol/L per la dose di 300 mg una volta al giorno, in funzione della riduzione della concentrazione di glucosio preprandiale e delle ridotte variazioni di quello postprandiale.

### Peso corporeo

Canagliflozin 100 mg e 300 mg una volta al giorno in duplice o triplice terapia aggiuntiva con metformina ha determinato riduzioni percentuali di peso corporeo statisticamente significative rispetto al placebo a 26 settimane. In due studi di 52 settimane controllati verso medicinale attivo che hanno confrontato canagliflozin con glimepiride e sitagliptin, le riduzioni percentuali medie sostenute e statisticamente significative del peso corporeo per canagliflozin in aggiunta a metformina sono state -4,2% per canagliflozin 100 mg una volta al giorno e -4,7% per canagliflozin 300 mg una volta al giorno, rispetto all'associazione glimepiride + metformina (1,0%), e -2,5% per canagliflozin 300 mg una volta al giorno in associazione a metformina ed una sulfonilurea in confronto a sitagliptin in associazione a metformina ed una sulfonilurea (0,3%).

Un sottogruppo di pazienti (N = 208) dello studio controllato in duplice terapia con metformina, sottoposti a densitometria a doppia energia (DXA) ed una tomografia computerizzata addominale (TC) per valutare la composizione corporea, ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso con canagliflozin sono dovuti alla perdita di massa grassa, con perdita di quantità simili di grasso viscerale e sottocutaneo addominale. Duecentoundici (211) pazienti dello studio clinico nei pazienti anziani hanno partecipato ad un sottostudio sulla composizione corporea analizzata con DXA. Questo ha dimostrato che circa i due terzi del peso perso associato a canagliflozin rispetto a placebo sono dovuti alla perdita di massa grassa. Non ci sono state variazioni degne di nota della densità ossea nelle regioni trabecolari e corticali.

### Pressione arteriosa

Negli studi controllati verso placebo, il trattamento con canagliflozin 100 mg e 300 mg ha determinato riduzioni medie della pressione sistolica rispettivamente di -3,9 mmHg e -5,3 mmHg, rispetto al placebo (-0,1 mmHg) ed un effetto minore sulla pressione diastolica, con variazioni medie di -2,1 mmHg e -2,5 mmHg, rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg, in confronto al placebo (-0,3 mmHg). Non c'è stata variazione degna di nota nella frequenza cardiaca.

### Pazienti con HbA<sub>1c</sub> basale compresa tra > 10% e ≤ 12%

Un sottostudio sui pazienti con HbA<sub>1c</sub> basale da > 10% a ≤ 12% con canagliflozin in monoterapia ha fatto registrare riduzioni dal basale di HbA<sub>1c</sub> (non aggiustato con placebo) del -2,13% e -2,56% rispettivamente per canagliflozin 100 mg e 300 mg.

### Esiti cardiovascolari nel Programma CANVAS

L'effetto di canagliflozin sugli eventi cardiovascolari negli adulti con diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare (CV) accertata o a rischio di (due o più fattori di rischio CV) è stato valutato nel Programma CANVAS (analisi integrata dello studio CANVAS e CANVAS-R). Questi studi erano multicentrici, multinazionali, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con criteri di inclusione ed esclusione e popolazioni di pazienti simili. Il Programma CANVAS ha messo a confronto il rischio di manifestare un evento cardiovascolare avverso maggiore (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE) definito come endpoint composito di decesso per cause cardiovascolari, infarto miocardico

non fatale e ictus non fatale, tra canagliflozin e placebo su una base di trattamenti standard di cura per il diabete e la malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Nello studio CANVAS, i soggetti sono stati assegnati casualmente 1:1:1 a canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg o placebo corrispondente. Nello studio CANVAS-R, i soggetti sono stati assegnati casualmente 1:1 a canagliflozin 100 mg o placebo corrispondente e la titolazione a 300 mg è stata permessa (sulla base di tollerabilità e fabbisogno glicemico) dopo la Settimana 13. Le terapie antidiabetiche e aterosclerotiche concomitanti potevano essere aggiustate, in base allo standard di cura per queste malattie.

Un totale di 10.134 pazienti (4.327 nello studio CANVAS e 5.807 nello studio CANVAS-R, con un totale di 4.344 assegnati casualmente al placebo e 5.790 a canagliflozin) è stato trattato per un periodo medio di esposizione di 149 settimane (223 settimane nello studio CANVAS e 94 settimane nello studio CANVAS-R). Lo stato vitale è stato ottenuto per il 99,6% dei soggetti partecipanti agli studi. L'età media era di 63 anni e il 64% era di sesso maschile. Il sessantasei per cento dei soggetti presentava un'anamnesi di malattia cardiovascolare accertata, di cui il 56% con anamnesi di malattia coronarica, il 19% di malattia cerebrovascolare e il 21% di malattia vascolare periferica; il 14% presentava un'anamnesi di insufficienza cardiaca.

L'HbA1c media al basale era pari all'8,2% e la durata media del diabete era di 13,5 anni.

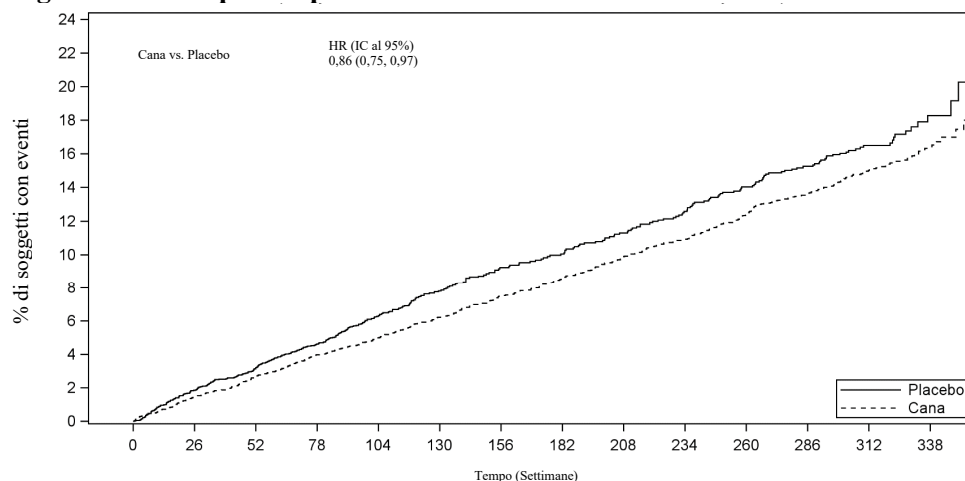
La funzionalità renale al basale era normale o lievemente ridotta nell'80% dei pazienti e moderatamente ridotta nel 20% dei pazienti (eGFR media 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Al basale, i pazienti sono stati trattati con uno o più medicinali antidiabetici tra cui metformina (77%), insulina (50%) e sulfonilurea (43%).

L'endpoint primario nel Programma CANVAS era il tempo alla prima manifestazione di un MACE. Gli endpoint secondari all'interno di un test di ipotesi condizionale sequenziale erano la mortalità per tutte le cause e la mortalità per evento cardiovascolare.

I pazienti nei gruppi aggregati di canagliflozin (analisi combinata di canagliflozin 100 mg, canagliflozin 300 mg e canagliflozin con titolazione verso l'alto da 100 mg a 300 mg) presentavano una percentuale inferiore di MACE rispetto al placebo: 2,69 rispetto a 3,15 pazienti per 100 pazienti/anno (Hazard Ratio [HR] dell'analisi aggregata: 0,86, IC al 95% [0,75, 0,97]).

Sulla base del grafico di Kaplan-Meier per la prima manifestazione di MACE, mostrato di seguito, la riduzione di MACE nel gruppo canagliflozin è stata osservata già alla Settimana 26 ed è stata mantenuta per tutta la restante parte dello studio (vedere Figura 1).

**Figura 1: Tempo alla prima manifestazione di MACE**

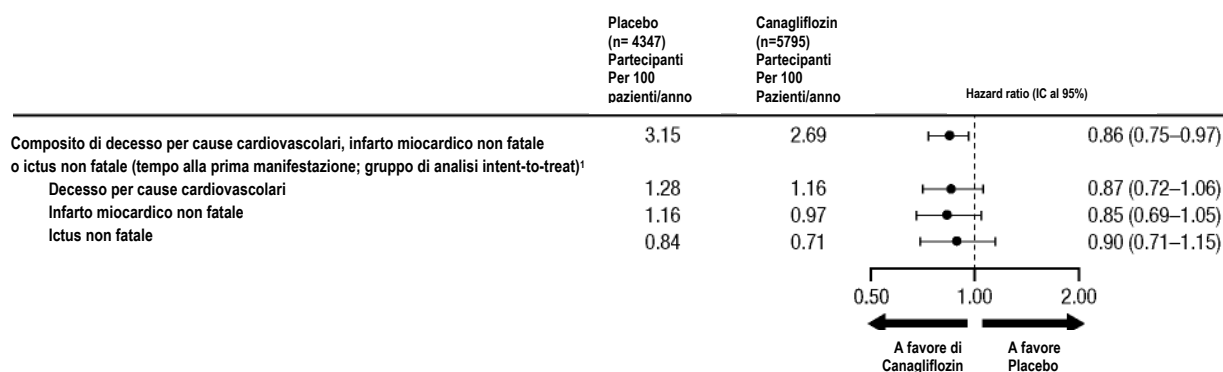


Soggetti														
Placebo	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Cana	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448

I pazienti con eGFR da 30 a <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> erano 2.011. I risultati MACE in questo sottogruppo erano coerenti con i risultati generali.

Ogni componente MACE ha contribuito positivamente al composito complessivo, come mostrato nella Figura 2. I risultati per le dosi di canagliflozin 100 mg e 300 mg sono risultati coerenti con quelli dei gruppi a dose combinata.

**Figura 2: Effetto del trattamento per l'endpoint composito primario e i suoi componenti**



<sup>1</sup> valore P per superiorità (bilaterale) = 0,0158.

### Mortalità per tutte le cause

Nel gruppo combinato canagliflozin, l'HR per tutte le cause di mortalità rispetto al placebo è stato di 0,87 (0,74, 1,01).

### Insufficienza cardiaca che richiede ospedalizzazione

Canagliflozin ha ridotto il rischio di ricovero a causa di insufficienza cardiaca rispetto al placebo (HR: 0,67, IC al 95% (0,52, 0,87)).

### Endpoint renali

Nel Programma CANVAS, per il tempo necessario al primo evento di nefropatia valutato (raddoppiamento della creatinina sierica, necessità di terapia renale sostitutiva e morte renale), l'HR era 0,53 (IC 95%: 0,33, 0,84) per canagliflozin (0,15 eventi per 100 pazienti-anno) rispetto al placebo (0,28 eventi per 100 pazienti-anno). Inoltre, canagliflozin ha ridotto la progressione dell'albuminuria del 25,8% rispetto al placebo del 29,2% (HR: 0,73; IC 95%: 0,67, 0,79) in pazienti aventi al basale normo o micro albuminuria.

Canagliflozin 100 mg è stato studiato anche in pazienti adulti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da 30 a < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e albuminuria (da > 33,9 a 565,6 mg/mmol di creatinina). Non ci sono informazioni disponibili in questa popolazione di pazienti sull'associazione canagliflozin/metformina a dose fissa.

### Metformina

Uno studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati riguardanti i pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di ogni complicanza correlata al diabete nel gruppo trattato con metformina (29,8 eventi/1.000 pazienti-anno) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi/1.000 pazienti-anno), p = 0,0023, e verso i gruppi trattati con terapia combinata con sulfonilurea e monoterapia insulinica (40,1 eventi/1.000 pazienti-anno), p = 0,0034,

- una significativa riduzione del rischio assoluto di ogni tipo di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 pazienti-anno, sola dieta 12,7 eventi/1.000 pazienti-anno,  $p = 0,017$ ,
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità globale: metformina 13,5 eventi/1.000 pazienti-anno rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 pazienti-anno, ( $p = 0,011$ ), e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfonilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/1.000 pazienti-anno ( $p = 0,021$ ),
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1.000 pazienti-anno, sola dieta 18 eventi/1.000 pazienti-anno, ( $p = 0,01$ ).

### Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vokanamet in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Vokanamet

Studi di bioequivalenza in soggetti sani hanno dimostrato che le compresse combinate di Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg e 150 mg/1.000 mg sono bioequivalenti alla co-somministrazione delle singole compresse di canagliflozin e metformina.

La somministrazione di Vokanamet 150 mg/1.000 mg con il cibo non ha modificato l'esposizione totale a canagliflozin. Non ci sono state modifiche nell'AUC di metformina; tuttavia, la concentrazione media sierica di picco di metformina era diminuita del 16% quando somministrata con il cibo. Un tempo ritardato nella concentrazione plasmatica di picco era osservata per entrambi i componenti (2 ore per canagliflozin e 1 ora per metformina) a stomaco pieno. Questi cambiamenti non sembrano essere clinicamente rilevanti. Poiché si raccomanda la somministrazione di metformina con il cibo al fine di ridurre l'incidenza di reazioni avverse gastrointestinali, si raccomanda di assumere Vokanamet con il cibo per ridurre l'intollerabilità gastrointestinale associata a metformina.

### Canagliflozin

La farmacocinetica di canagliflozin è essenzialmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2. Dopo somministrazione orale di una singola dose di 100 mg e 300 mg in soggetti sani, canagliflozin è stato rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica di picco ( $T_{max}$  mediana) 1-2 ore post-dose.  $C_{max}$  plasmatica ed AUC di canagliflozin aumentano in maniera proporzionale alla dose nel range da 50 a 300 mg. L'emivita terminale apparente ( $t_{1/2}$ ) (espressa come media  $\pm$  deviazione standard) era di  $10,6 \pm 2,13$  ore e di  $13,1 \pm 3,28$  ore per le dosi di 100 e 300 mg, rispettivamente. Lo *steady-state* è stato raggiunto dopo 4-5 giorni con la mono-somministrazione giornaliera di canagliflozin da 100 a 300 mg. Canagliflozin non mostra una farmacocinetica tempo-dipendente e l'accumulo plasmatico arriva al 36% dopo dosi multiple di 100 mg e 300 mg.

### Assorbimento

La biodisponibilità media assoluta di canagliflozin è approssimativamente del 65%. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi non ha effetto sulla farmacocinetica di canagliflozin; pertanto, canagliflozin può essere assunto con o senza il cibo (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione ( $V_d$ ) di canagliflozin allo *steady-state* dopo una singola infusione endovenosa in soggetti sani era di 83,5 litri, suggerendo una vasta distribuzione nei tessuti. Canagliflozin si lega in modo importante alle proteine plasmatiche (99%), principalmente all'albumina. Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni plasmatiche di canagliflozin. Il

legame alle proteine plasmatiche non è alterato in modo significativo nei pazienti con compromissione renale o epatica.

### Biotrasformazione

La *O*-glucuronidazione è la principale via metabolica di eliminazione di canagliflozin, operata principalmente da UGT1A9 e UGT2B4 che producono due metaboliti inattivi *O*-glucuronidati. Nell'uomo il metabolismo di canagliflozin mediato dal CYP3A4 (ossidativo) è minimo (circa il 7%).

Negli studi *in vitro*, canagliflozin non ha inibito i citocromi P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, né indotto CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 a concentrazioni maggiori di quelle terapeutiche. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sul CYP3A4 *in vivo* (vedere paragrafo 4.5).

### Eliminazione

Dopo una singola dose orale di [<sup>14</sup>C] canagliflozin nei soggetti sani, il 41,5%, 7,0% e 3,2% della dose radioattiva somministrata è stata ritrovata nelle feci rispettivamente come canagliflozin, un metabolita idrossilato e un metabolita *O*-glucuronide. La circolazione enteroepatica di canagliflozin è trascurabile.

Circa il 33% della dose radioattiva somministrata è stata escreta nell'urina, principalmente come metaboliti *O*-glucuronide (30,5%). Meno dell'1% della dose è escreto come canagliflozin immodificato nell'urina. La *clearance* renale di canagliflozin 100 e 300 mg va da 1,30 mL/min a 1,55 mL/min.

Canagliflozin è una sostanza a lenta eliminazione, con una *clearance* sistemica media di circa 192 mL/min dopo somministrazione endovenosa nei soggetti sani.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Uno studio in aperto a singola dose ha valutato la farmacocinetica di canagliflozin 200 mg nei soggetti con vari gradi di compromissione renale (classificato in base alla CrCl con l'equazione di Cockcroft-Gault) in confronto a soggetti sani. Lo studio includeva 8 soggetti con funzione renale normale (CrCl ≥ 80 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale lieve (CrCl da 50 mL/min a < 80 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale moderata (CrCl da 30 a < 50 mL/min), 8 soggetti con compromissione renale grave (CrCl < 30 mL/min) e anche 8 soggetti con nefropatia allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi.

La  $C_{max}$  di canagliflozin è risultata moderatamente aumentata del 13%, 29% e 29% rispettivamente nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, ma non nei soggetti emodializzati. Rispetto ai soggetti sani, l'AUC plasmatica di canagliflozin era aumentata di circa il 17%, 63% e 50% rispettivamente nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave, ma era simile per i soggetti ESKD e i soggetti sani.

La rimozione di canagliflozin con emodialisi è trascurabile.

#### *Compromissione epatica*

Rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale, i rapporti delle medie geometriche per  $C_{max}$  e  $AUC_{\infty}$  di canagliflozin erano del 107% e 110% nei soggetti in classe Child-Pugh A (compromissione epatica lieve) e del 96% e 111% nei soggetti in classe Child-Pugh B (compromissione epatica moderata) dopo somministrazione di una singola dose di 300 mg di canagliflozin.

Queste differenze non sono considerate clinicamente significative.

### *Anziani ( $\geq 65$ anni)*

In base a un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

### *Popolazione pediatrica*

Uno studio di fase 1 su popolazione in età pediatrica ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica di canagliflozin nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e 18 anni con diabete di tipo 2. Le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate sono risultate in linea con quelle riscontrate nei soggetti adulti.

### *Altre popolazioni speciali*

#### Farmacogenetica

Sia UGT1A9 e UGT2B4 sono soggetti a polimorfismo genetico. In una analisi aggregata di dati clinici, è stato osservato un aumento dell'AUC di canagliflozin del 26% nei portatori di UGT1A9\*1/\*3 e del 18% nei portatori di UGT2B4\*2/\*2. Non ci si aspetta che questi aumenti dell'esposizione di canagliflozin siano clinicamente rilevanti. L'effetto sugli omozigoti (UGT1A9\*3/\*3, frequenza < 0,1%) è probabilmente più marcato ma non è stato studiato.

Genere, razza/etnia o indice di massa corporea non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di canagliflozin in un'analisi di farmacocinetica di popolazione.

#### Metformina

#### Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina cloridrato compressa, la  $C_{max}$  è raggiunta in circa 2,5 ore ( $T_{max}$ ). La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato da 500 mg o 850 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la farmacocinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare.

Alle dosi e secondo la posologia raccomandate di metformina, le concentrazioni plasmatiche dello stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 microgrammo/mL. Negli studi clinici controllati, la  $C_{max}$  non ha superato i 5 microgrammi/mL, anche alle dosi massime.

Il cibo diminuisce la porzione e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina. A seguito della somministrazione di una compressa da 850 mg, la concentrazione plasmatica al picco è risultata del 40% inferiore, l'AUC si è ridotta del 25% e il tempo per raggiungere il picco della concentrazione plasmatica si è prolungato di 35 minuti. Non è nota la rilevanza clinica di questa diminuzione.

#### Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è minore rispetto al picco plasmatico e compare approssimativamente con la stessa tempistica. Gli eritrociti rappresentano con estrema probabilità un compartimento di distribuzione secondario. Il  $V_d$  medio è risultato variabile tra 63 e 276 litri.

#### Biotrasformazione

La metformina viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.



## Eliminazione

La *clearance* renale della metformina è  $> 400$  mL/min ed indica che la metformina cloridrato viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore.

Quando la funzione renale è compromessa, la *clearance* renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

## Popolazione pediatrica

Studio a dose singola: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio a dosi multiple: i dati sono ristretti ad un solo studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici il picco di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-t}$  erano ridotti rispettivamente di circa 33% e 40%, rispetto ai diabetici adulti che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Dato che la dose è titolata singolarmente sulla base del controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Canagliflozin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Canagliflozin non ha mostrato effetti sulla fertilità e sullo sviluppo iniziale dell'embrione nei ratti esposti a dosi fino a 19 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD, Maximum Recommended Human Dose).

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, sono stati osservati dei ritardi nell'ossificazione delle ossa del metatarso ad esposizioni sistemiche 73 volte e 19 volte più alte rispetto l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg. Non è noto se i ritardi dell'ossificazione possono essere attribuiti agli effetti di canagliflozin sull'omeostasi del calcio osservati nei ratti adulti.

In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale, canagliflozin somministrato in ratti femmina dal giorno 6 di gestazione al giorno 20 di allattamento ha provocato aumenti di peso corporeo nella prole maschile e femminile a dosi tossiche per le madri  $> 30$  mg/kg/die (esposizioni a canagliflozin  $\geq 5,9$  volte superiori a quella della MHRD). La tossicità materna era limitata a una diminuita crescita del peso corporeo.

Uno studio condotto sui ratti giovani, ai quali è stato somministrato canagliflozin dal giorno 1 al giorno 90 postnatale, non ha mostrato un aumento della sensibilità rispetto agli effetti osservati nei ratti adulti. Tuttavia, è stata osservata la dilatazione delle pelvi renali con un livello senza effetti avversi osservabili (NOEL) ad esposizioni, rispettivamente, 2,4 volte e 0,6 volte l'esposizione clinica alle dosi di 100 mg e 300 mg, e non vi è stata inversione completa entro il periodo di recupero di circa un mese. Riscontri renali persistenti nei ratti giovani possono essere probabilmente attribuiti alla ridotta capacità del rene in sviluppo del ratto a gestire gli aumentati volumi di urina dovuti a canagliflozin, in quanto la maturazione funzionale del rene del ratto continua fino alle 6 settimane di età.

In uno studio di 2 anni, canagliflozin non ha aumentato l'incidenza di tumori in topi maschi e femmine alle dosi di 10, 30 e 100 mg/kg. La dose più alta di 100 mg/kg, ha causato un'AUC fino a 14 volte quella dopo esposizione alla dose clinica di 300 mg. Canagliflozin ha aumentato l'incidenza di tumori nelle cellule di Leydig testicolari nei ratti maschi a tutte le dosi testate (10, 30 e 100 mg/kg); la dose più bassa, di 10 mg/kg, ha prodotto un'AUC di circa 1,5 volte l'esposizione alla dose clinica di

300 mg. Dosi alte di canagliflozin (100 mg/kg) in ratti maschi e femmine hanno aumentato l'incidenza di feocromocitomi e tumori renali tubulari. La NOEL di 30 mg/kg/die per feocromocitomi e tumori renali tubulari è circa 4,5 volte l'AUC dopo esposizione alla dose clinica giornaliera di 300 mg. Sulla base degli studi preclinici e clinici meccanicistici, i tumori alle cellule di Leydig, quelli renali tubulari e il feocromocitoma sono considerati ratto-specifici. I tumori renali tubulari e i feocromocitomi indotti da canagliflozin nei ratti sembrano essere causati da malassorbimento dei carboidrati in conseguenza dell'attività inibitoria intestinale su SGLT1 da parte di canagliflozin nell'intestino dei ratti; gli studi clinici meccanicistici non hanno dimostrato malassorbimento dei carboidrati nell'uomo a dosi di canagliflozin fino a 2 volte la dose massima clinicamente raccomandata. I tumori alle cellule di Leydig sono associati ad un aumento dell'ormone luteinizzante (LH), che è un meccanismo noto di formazione del tumore a cellule di Leydig nel ratto. In uno studio clinico di 12 settimane non c'è stato incremento di LH non stimolato nei pazienti di sesso maschile trattati con canagliflozin.

### Metformina

Dati preclinici relativi a metformina basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva, non rivelano particolari rischi per l'uomo.

Valutazione del rischio ambientale: non è previsto alcun impatto ambientale dall'uso clinico di entrambe le sostanze attive, canagliflozin o metformina, presenti in Vokanamet.

### Canagliflozin/metformina

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti, metformina da sola (300 mg/kg/giorno) ha causato ossificazione assente/incompleta, mentre con canagliflozin da solo (60 mg/kg/giorno) non si sono avuti effetti. Quando è stato somministrato canagliflozin/metformina alla dose 60/300 mg/kg/giorno (livelli di esposizione pari a 11 e 13 volte l'esposizione clinica per canagliflozin e metformina, rispettivamente, alle dosi 300/2.000 mg), gli effetti sono stati più pronunciati rispetto alla sola metformina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Ipromellosa  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

#### *Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film*

Macrogol (3350)  
Alcol polivinilico  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro nero (E172)

#### *Vokanamet 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film*

Macrogol (3350)

Alcol polivinilico  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro giallo (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film

Macrogol (3350)  
Alcol polivinilico  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Macrogol (3350)  
Alcol polivinilico  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro nero (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino, sigillo ad induzione e dessiccante.  
I flaconi contengono 20 o 60 compresse rivestite con film.

Confezioni:

1 x 20 compresse rivestite con film

1 x 60 compresse rivestite con film

Confezione multipla contenente 180 (3 x 60) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse  
Belgio

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

EU/1/14/918/001 (20 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/002 (60 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/003 (180 compresse rivestite con film)

### Vokanamet 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

EU/1/14/918/004 (20 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/005 (60 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/006 (180 compresse rivestite con film)

### Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film

EU/1/14/918/007 (20 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/008 (60 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/009 (180 compresse rivestite con film)

### Vokanamet 150 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

EU/1/14/918/010 (20 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/011 (60 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/012 (180 compresse rivestite con film)

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 23 Aprile 2014  
Data dell'ultimo rinnovo: 18 Dicembre 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen-Cilag S.p.A.  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2010/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



## INFORMAZIONI APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### ASTUCCIO ESTERNO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
canagliflozin/metformina cloridrato

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.  
20 compresse rivestite con film  
60 compresse rivestite con film

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg - 20 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg - 60 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg - 20 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg - 60 compresse rivestite con film)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

### ETICHETTA FLACONE

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
canagliflozin/metformina cloridrato

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film  
20 compresse rivestite con film  
60 compresse rivestite con film

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg - 20 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg - 60 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg - 20 compresse rivestite con film)

EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg - 60 compresse rivestite con film)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ETICHETTA PER LA CONFEZIONE PER MULTIPACK COMPRENDETE 3 CONFEZIONI (INCLUSA LA BLU BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
canagliflozin/metformina cloridrato

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film.

Multipack: 180 compresse rivestite con film (3 confezioni da 60)

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 compresse rivestite con film)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CONFEZIONE ESTERNA PER 1 COMPONENTE DEL MULTIPACK (SENZA BLU BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
canagliflozin/metformina cloridrato

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film.

60 compresse rivestite con film. Il componente del multipack da 3 flaconi, non può essere venduto singolarmente.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 compresse rivestite con film)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

### **ETICHETTA FLACONE PER I COMPONENTI DEL MULTIPACK**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg compresse rivestite con film  
canagliflozin/metformina cloridrato

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.

Ogni compressa contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film.

60 compresse rivestite con film.

Parte di una confezione multipack di 3 flaconi, non vendibili separatamente.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 compresse rivestite con film)  
1.0001.000EU/1/14/918/006 (50 mg/10001.000 mg - 180 compresse rivestite con film)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 compresse rivestite con film)  
1.000 1.000EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 compresse rivestite con film)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film**  
**Vokanamet 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film**  
**Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film**  
**Vokanamet 150 mg/1.000 mg compresse rivestite con film**

canagliflozin/metformina cloridrato

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Vokanamet e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vokanamet
3. Come prendere Vokanamet
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vokanamet
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Cos'è Vokanamet e a cosa serve**

Vokanamet contiene due principi attivi, canagliflozin e metformina. Questi sono due medicinali che lavorano insieme con un meccanismo differente per ridurre i livelli di glucosio (zucchero) nel sangue, contribuendo a prevenire le malattie cardiache negli adulti con diabete di tipo 2.

Questo medicinale può essere usato da solo o insieme ad altri medicinali che lei utilizza per il diabete di tipo 2 (come insulina, un inibitore della DPP-4 [sitagliptin, saxagliptin o linagliptin], una sulfonilurea [glimepiride o glipizide] o pioglitazone) che abbassano i livelli di zucchero nel sangue. Può darsi che stia già assumendo uno o più di questi medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2. Vokanamet è utilizzato quando lo zucchero presente nel sangue non è adeguatamente controllato dalla metformina da sola o insieme ad altri medicinali per il diabete. Se sta già assumendo sia canagliflozin che metformina come compresse singole, Vokanamet può sostituirle con un'unica compressa.

È importante che continui a seguire i consigli ricevuti dal medico o dall'infermiere relativamente alla dieta e all'esercizio fisico.

### **Che cos'è il diabete di tipo 2?**

Il diabete di tipo 2 è una condizione in cui l'organismo non produce abbastanza insulina o l'insulina prodotta dall'organismo non funziona come dovrebbe. L'organismo può anche produrre troppi zuccheri. Quando questo accade, lo zucchero (glucosio) si accumula nel sangue. Ciò può portare a gravi condizioni di salute come malattie del cuore e dei reni, cecità e amputazioni.

### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Vokanamet**

#### **Non prenda Vokanamet**

- se è allergico a canagliflozin, a metformina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se soffre di problemi al fegato

- se ha una funzionalità renale gravemente ridotta
- se ha il diabete non controllato associato, ad esempio, a iperglicemia grave (alti livelli di glucosio nel sangue), nausea, vomito, diarrea, rapida perdita di peso, acidosi lattica (vedere di seguito “Rischio di acidosi lattica”) o chetoacidosi. La chetoacidosi è una condizione nella quale sostanze chiamate “corpi chetonici” si accumulano nel sangue e possono portare al pre-coma diabetico. I sintomi comprendono dolore allo stomaco, respirazione accelerata e profonda, sonnolenza e alito dall’odore insolitamente fruttato
- ha una grave infezione
- se ha perso molta acqua dal corpo (disidratazione), ad es. a causa di una prolungata o grave diarrea o se ha vomitato diverse volte consecutivamente
- se ha pre-coma diabetico
- se ha avuto di recente un attacco di cuore o ha gravi problemi circolatori, come uno ‘shock’ o difficoltà respiratorie
- se beve alcol in eccesso (sia giornalmente che qualche volta)
- se ha o ha avuto di recente un infarto.

## **Avvertenze e precauzioni**

### **Rischio di acidosi lattica**

Vokanamet può causare un effetto indesiderato molto raro ma molto grave chiamato acidosi lattica, in particolare se i reni non funzionano correttamente. Il rischio di sviluppare acidosi lattica è maggiore in presenza di diabete non controllato, infezioni gravi, digiuno prolungato o consumo di alcol, disidratazione (vedere qui sotto per ulteriori informazioni), problemi al fegato e di qualsiasi altra condizione medica caratterizzata da un ridotto apporto di ossigeno a una parte dell’organismo (come nel caso di gravi malattie cardiache). Se ha una qualsiasi delle condizioni mediche sopra descritte, si rivolga al medico per ulteriori istruzioni.

**Interrompa temporaneamente l’assunzione di Vokanamet se ha una condizione medica che può essere associata a disidratazione** (notevole perdita di liquidi organici) come grave vomito, diarrea, febbre, esposizione al calore o se beve meno liquidi del normale. Si rivolga al medico per ulteriori istruzioni.

**Se manifesta alcuni dei sintomi di acidosi lattica, interrompa l’assunzione di Vokanamet e consulti subito un medico o si rechi all’ospedale più vicino, perché l’acidosi lattica può portare al coma.**

I sintomi di acidosi lattica comprendono:

- vomito
- mal di stomaco (dolore addominale)
- crampi muscolari
- sensazione generalizzata di malessere associata a stanchezza grave
- respirazione difficoltosa
- ridotta temperatura corporea e battito cardiaco più lento

L’acidosi lattica è una emergenza medica e deve essere trattata in ospedale.

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di assumere Vokanamet e durante il trattamento:

- per avere informazioni su cosa fare per prevenire la disidratazione (vedere paragrafo 4 per i segni di disidratazione)
- se ha il diabete di tipo 1, poiché Vokanamet non deve essere usato per trattare questa condizione
- se si verifica una perdita di peso rapida, nausea o vomito, mal di stomaco, sete eccessiva, respirazione profonda e rapida, confusione, insolita sonnolenza o stanchezza, odore dolciastro del respiro, sapore dolciastro o metallico in bocca o un odore diverso dell’urina o del sudore, consultare un medico o recarsi all’ospedale più vicino immediatamente. Questi sintomi possono essere segno di “chetoacidosi diabetica” - un problema raro ma grave, a volte pericoloso per la vita, che si può verificare con il diabete a causa dell’aumento dei livelli dei “corpi chetonici” nelle urine o nel sangue, riscontrato negli esami. Il rischio di sviluppare chetoacidosi diabetica

può aumentare in caso di digiuno prolungato, consumo eccessivo di alcol, disidratazione, improvvisa riduzione della dose di insulina o una maggiore necessità di insulina a seguito di un intervento chirurgico maggiore o malattia grave

- se ha mai avuto una malattia cardiaca grave o ha avuto un ictus
- se sta assumendo un medicinale per abbassare la pressione sanguigna (antipertensivo) o ha mai avuto pressione bassa (ipotensione). Maggiori informazioni sono fornite più avanti nel paragrafo “Altri medicinali e Vokanamet”
- se ha subito un’amputazione a carico degli arti inferiori
- è importante controllare regolarmente i piedi e seguire i consigli del personale sanitario per quanto riguarda la loro cura e per una adeguata idratazione. Avvisi immediatamente il medico se nota ferite o alterazione del colore dei piedi, o se prova indolenzimento o dolore nei piedi. Alcuni studi indicano che l’assunzione di canagliflozin può contribuire al rischio di amputazione a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi e il metatarso).
- Parli immediatamente con il medico se sviluppa una combinazione di sintomi quali dolore, indolenzimento, arrossamento o gonfiore dei genitali o dell'area tra i genitali e l'ano con febbre o sensazione di malessere generale. Questi sintomi potrebbero essere un segno di un’infezione rara ma grave o addirittura pericolosa per la vita, chiamata fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier che distrugge il tessuto sottocutaneo. La gangrena di Fournier deve essere trattata immediatamente.
- se ha segni di infezione genitale da lievito come irritazione, prurito, secrezioni o odore insoliti.
- se ha una grave infezione del rene o delle vie urinarie con febbre. Il medico potrebbe chiederle di interrompere l’assunzione di Vokanamet finché non è guarito.

### **Funzionamento dei reni**

La funzionalità renale dovrà essere controllata per mezzo di esami del sangue prima che inizi a prendere e mentre sta prendendo Vokanamet. Il medico controllerà il funzionamento dei suoi reni almeno una volta all’anno o con maggiore frequenza se è anziano e/o se la funzione renale peggiora.

### **Intervento chirurgico**

Se deve sottoporsi ad un intervento di chirurgia maggiore, deve interrompere l’assunzione di Vokanamet durante l’intervento e per un determinato periodo di tempo ad esso successivo. Il medico deciderà quando deve interrompere e quando deve riprendere il trattamento con Vokanamet.

Il medico deciderà se sarà necessario assumere un altro trattamento per controllare lo zucchero nel sangue mentre ha interrotto l’assunzione di Vokanamet. È importante che lei segua attentamente le istruzioni del medico.

### **Glucosio nell’urina**

A causa del modo con cui canagliflozin agisce, il test dello zucchero (glucosio) nell’urina risulterà positivo durante la terapia.

### **Bambini e adolescenti**

Vokanamet non è raccomandato per bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni, in quanto non sono disponibili dati per questi pazienti.

### **Altri medicinali e Vokanamet**

Se deve sottoporsi all’iniezione di un mezzo di contrasto iodato nella circolazione sanguigna, ad esempio per effettuare una radiografia, deve interrompere l’assunzione di Vokanamet prima o durante l’iniezione. Il medico deciderà quando deve interrompere e quando deve riprendere il trattamento con Vokanamet.



Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale. Questo perché questo medicinale può influenzare l'azione di alcuni medicinali, oppure questi possono influenzare l'azione di questo medicinale. Può aver bisogno di effettuare più spesso le analisi della glicemia e della funzionalità dei reni, oppure il medico può decidere di aggiustare la dose di Vokanamet. È particolarmente importante menzionare quanto segue:

- insulina o una sulfonilurea (glimepiride o glipizide) per il diabete: il medico può ridurre la dose per evitare che il livello di zucchero nel sangue diventi troppo basso (ipoglicemia)
- medicinali che aumentano la produzione di urina (diuretici)
- Erba di San Giovanni (una preparazione di erboristeria per il trattamento della depressione)
- carbamazepina, fenitoina o fenobarbitale (medicinali usati per controllare le crisi epilettiche)
- litio (un medicinale usato per trattare il disturbo bipolare)
- efavirenz o ritonavir (medicinali usati per il trattamento dell'infezione da HIV)
- rifampicina (un antibiotico usato per trattare la tubercolosi)
- colestiramina (un medicinale usato per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue). Vedere paragrafo 3 "Come prendere Vokanamet"
- digossina o digitossina (medicinali usati per alcuni problemi cardiaci). Il livello di digossina o digitossina nel sangue può aver bisogno di essere controllato se questi medicinali sono assunti con Vokanamet
- dabigatran (medicinale anticoagulante che diminuisce il rischio di formazione di trombi)
- medicinali che contengono alcol. Vedere paragrafo "Vokanamet con alcol"
- cimetidina (medicinale usato per trattare problemi di stomaco)
- corticosteroidi (usati per trattare una varietà di condizioni, come infiammazione grave della pelle o l'asma) che vengono somministrati per bocca, per via iniettiva o tramite inalazione
- beta-2-agonisti (come salbutamolo o terbutalina) usati per trattare l'asma.
- medicinali utilizzati per il trattamento del dolore e dell'infiammazione (FANS e inibitori della COX-2, come ibuprofene e colexib)
- alcuni medicinali per il trattamento della pressione sanguigna alta (ACE inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II).

### **Vokanamet con alcol**

Eviti il consumo eccessivo di alcol durante il trattamento con Vokanamet poiché questo può aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere o continuare ad assumere questo medicinale.

Canagliflozin, uno dei principi attivi di Vokanamet, non deve essere usato durante la gravidanza. Consulti il medico sul metodo migliore per controllare il glucosio nel sangue senza Vokanamet non appena viene a sapere se è in corso una gravidanza.

Non deve prendere questo medicinale se sta allattando con latte materno. Informi il medico se vuole interrompere l'assunzione di questo medicinale o se vuole interrompere l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Vokanamet non influenza, o influenza in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare strumenti o macchinari. Tuttavia, sono stati riferiti capogiri o sensazione di testa vuota, che possono influenzare queste capacità.

Prendere Vokanamet con altri medicinali per il diabete chiamati sulfoniluree (come glimepiride o glipizide) o insieme all'insulina può aumentare il rischio di avere bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). I segni di questa sono: visione offuscata, formicolio alle labbra, tremore, sudorazione, pallore, cambiamento di umore, sentirsi ansiosi o confusi. Questo può influenzare la sua capacità di guidare, andare in bicicletta ed usare strumenti o macchinari. Informi il medico appena possibile se si manifesta uno qualsiasi dei segni di bassi livelli di zucchero nel sangue.

### **Vokanamet contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

### **3. Come prendere Vokanamet**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dei dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Quanto prenderne**

- La dose di Vokanamet è di una compressa due volte al giorno.
- La dose di Vokanamet che lei dovrà prendere varia in relazione alle sue condizioni e alla quantità di canagliflozin e metformina necessarie per controllare lo zucchero nel sangue.
- Il medico le prescriverà la dose adeguata.

#### **Prendendo questo medicinale**

- Inghiottire la compressa intera con acqua.
- È meglio prendere la compressa con un pasto. Questo diminuirà la possibilità di avere mal di stomaco.
- Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Questo la aiuterà a ricordarsi di prenderla.
- Se il medico le ha prescritto questo medicinale insieme a qualsiasi medicinale usato per diminuire il livello di colesterolo deve assumere questo medicinale almeno 1 ora prima o da 4 ore a 6 ore dopo l'assunzione del medicinale usato per diminuire il colesterolo.

Il medico potrà prescriverle Vokanamet insieme ad un altro medicinale ipoglicemizzante. Per ottenere i migliori risultati per la sua salute, si ricordi di assumere tutti i medicinali come indicato dal medico.

#### **Dieta ed esercizio fisico**

Per controllare il diabete è necessario seguire i consigli del medico, farmacista o infermiere riguardo la dieta e l'esercizio fisico. In particolare, se sta seguendo una dieta per il controllo del diabete, continui a seguirla mentre assume questo medicinale.

#### **Se prende più Vokanamet di quanto deve**

Dal momento che Vokanamet contiene metformina, se ne prende più di quanto deve, potrebbe manifestare acidosi lattica. Qualora ciò accada, potrebbe aver bisogno di un trattamento ospedaliero immediato, in quanto l'acidosi lattica può indurre il coma. I sintomi dell'acidosi lattica includono vomito, mal di stomaco, crampi muscolari, una sensazione generale di malessere con stanchezza grave o difficoltà respiratorie. Ulteriori sintomi sono la riduzione della temperatura corporea e del battito cardiaco. Interrompa immediatamente l'assunzione del medicinale e consulti immediatamente un medico o si rechi all'ospedale più vicino (vedere paragrafo 2). Porti con sé la confezione del medicinale.

#### **Se dimentica di prendere Vokanamet**

- Se si dimentica di assumere una dose, la prenda appena se ne ricorda. Tuttavia se è l'ora di prendere la dose successiva, salti la dose che aveva dimenticato.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se smette di prendere Vokanamet**

Se smette di prendere questo medicinale ci può essere un innalzamento dei livelli di zucchero nel sangue. Non interrompa l'assunzione di questo medicinale senza prima parlarne con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Smetta di prendere Vokanamet e consulti un medico o si rechi all'ospedale più vicino immediatamente se ha uno dei seguenti effetti indesiderati gravi.**

##### **Grave reazione allergica (rara, può interessare fino a 1 persona su 1.000)**

I possibili segni di grave reazione allergica possono includere:

- gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola che può portare a difficoltà di respirazione o deglutizione.

##### **Acidosi lattica (molto rara, può interessare fino a 1 persona su 10.000)**

Vokanamet può causare un effetto indesiderato molto raro (può manifestarsi fino a 1 persona su 10.000) ma molto grave chiamato acidosi lattica (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni"). Se questa si verifica, **deve interrompere l'assunzione di Vokanamet e consultare un medico o recarsi all'ospedale più vicino immediatamente**, perché l'acidosi lattica può portare al coma.

##### **Chetoacidosi diabetica (rara, può interessare fino a 1 persona su 1.000)**

Questi sono i segni della chetoacidosi diabetica (vedere anche il paragrafo 2):

- aumento dei livelli di "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue
- rapida perdita di peso
- sensazione di malessere o malessere
- mal di stomaco
- sete eccessiva
- respirazione veloce e profonda
- confusione
- insolita sonnolenza o stanchezza
- un odore dolce dell'alito, un sapore dolce o metallico in bocca o un odore diverso per l'urina o il sudore.

Ciò può verificarsi a prescindere dal livello di glucosio nel sangue. Il medico può decidere di interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento con Vokanamet.

##### **Disidratazione (non comune, può riguardare fino ad una persona su 100)**

- eccessiva perdita di liquidi dall'organismo (disidratazione). Questo si verifica più spesso nelle persone anziane con età uguale o maggiore a 75 anni, nelle persone con problemi renali e nelle persone che prendono diuretici.

I possibili segni di disidratazione sono:

- sensazione di intontimento o capogiri
- perdere i sensi (svenimento) o avere capogiro o svenire quando si alza
- bocca molto secca o impastata, avere molta sete
- sentirsi molto deboli o stanchi
- produrre una quantità di urina scarsa o nulla
- battiti del cuore rapidi.

**Contatti il medico appena possibile se ha uno dei seguenti effetti indesiderati.**

##### **Ipoglicemia (molto comune, può riguardare più di 1 persona su 10)**

- basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) quando si assume questo medicinale con l'insulina o una sulfonilurea (come glimepiride o glipizide).

I possibili segni di bassi livelli di zucchero nel sangue sono:

- visione offuscata
- formicolio alle labbra
- tremore, sudorazione, pallore

- cambiamento di umore o sentirsi ansiosi o confusi.

Il medico le dirà come trattare i bassi livelli di zucchero nel sangue e come comportarsi se ha i segni descritti qui sopra.

### **Infezioni del tratto urinario (comune, può interessare fino a 1 persona su 10)**

- I segni di una grave infezione del tratto urinario includono, ad esempio:
  - febbre e/o brividi
  - sensazione di bruciore durante l'emissione di urina (minzione)
  - dolore dorsale o laterale.

Sebbene sia un evento non comune, informi immediatamente il medico se nota del sangue nelle urine.

### **Altri effetti indesiderati quando assume canagliflozin da solo.**

#### **Molto comuni (può riguardare più di 1 persona su 10)**

- infezione vaginale da lieviti.

#### **Comuni (può riguardare fino a 1 persona su 10)**

- rash o arrossamento del pene o del prepuzio (infezione da lieviti)
- cambiamenti del modo di urinare (urinare più di frequente o in quantità maggiori, bisogno urgente di urinare, necessità di urinare di notte)
- stitichezza
- sete
- sensazione di malessere (nausea)
- le analisi del sangue possono mostrare alterazioni della quantità di colesterolo o di grassi nel sangue ed aumento del numero dei globuli rossi nel sangue (ematocrito).

#### **Non comuni (può riguardare fino a 1 persona su 100)**

- eruzione cutanea o arrossamento della pelle che può essere pruriginosa ed include formazione di vescicole, trasudazione o vesciche
- orticaria
- le analisi del sangue possono mostrare cambiamenti relativi alla funzione renale (creatinina o urea aumentati) o aumento del potassio
- le analisi del sangue possono mostrare un aumento del livello di fosfato nel sangue
- frattura ossea
- insufficienza renale (principalmente come conseguenza della perdita di troppi liquidi dal corpo)
- amputazioni a carico degli arti inferiori (principalmente delle dita dei piedi) soprattutto se si è ad alto rischio di malattie cardiovascolari
- fimosi - difficoltà a tirare indietro il prepuzio attorno alla punta del pene
- reazioni cutanee dopo l'esposizione alla luce del sole.

#### **Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)**

- fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier, una grave infezione dei tessuti molli dei genitali o dell'area tra i genitali e l'ano.

### **Effetti indesiderati quando assume metformina da sola che non sono stati descritti per canagliflozin.**

- molto comune: nausea, vomito, diarrea, mal di stomaco e perdita di appetito
- comune: gusto metallico (disturbo del gusto), livelli di vitamina B<sub>12</sub> diminuiti (possono causare anemia - bassa conta di globuli rossi).
- molto raro: disordini nei test della funzionalità del fegato, epatite (un problema del fegato) e prurito.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente

tramite il sistema **sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Vokanamet

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non usi Vokanamet se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Vokanamet

- I principi attivi sono canagliflozin e metformina cloridrato.
  - Ogni compressa da 50 mg/850 mg contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.
  - Ogni compressa da 50 mg/1.000 mg contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 50 mg di canagliflozin e 1.000 mg di metformina cloridrato.
  - Ogni compressa da 150 mg/850 mg contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 850 mg di metformina cloridrato.
  - Ogni compressa da 150 mg/1.000 mg contiene canagliflozin emiidrato, equivalente a 150 mg di canagliflozin e 1.000 mg metformina cloridrato.
- Gli altri componenti sono:
  - Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, ipromellosa, croscarmellosa sodica e magnesio stearato
  - Rivestimento:
    - compresse 50 mg/850 mg: macrogol (3350), alcol polivinilico, talco, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172) e ossido di ferro nero (E172).
    - compresse 50 mg/1.000 mg: macrogol (3350), alcol polivinilico, talco, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172).
    - compresse 150 mg/850 mg: macrogol (3350), alcol polivinilico, talco, titanio diossido (E171) e ossido di ferro giallo (E172).
    - compresse 150 mg/1.000 mg: macrogol (3350), alcol polivinilico, talco, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172) e ossido di ferro nero (E172).

### Descrizione dell'aspetto di Vokanamet e contenuto della confezione

- Vokanamet 50 mg/850 mg compresse rivestite con film (compresse) di colore rosa, a forma di capsula, lunghe 20 mm e con scritto "CM" su un lato e "358" sull'altro.
- Vokanamet 50 mg/1.000 mg compresse rivestite con film (compresse) di colore beige, a forma di capsula, lunghe 21 mm e con scritto "CM" su un lato e "551" sull'altro.
- Vokanamet 150 mg/850 mg compresse rivestite con film (compresse) di colore giallo chiaro, a forma di capsula, lunghe 21 mm e con scritto "CM" su un lato e "418" sull'altro.
- Vokanamet 150 mg/1.000 mg compresse rivestite con film (compresse) di colore viola, a forma di capsula, lunghe 22 mm e con scritto "CM" su un lato e "611" sull'altro.

Vokanamet è disponibile in flaconi HDPE con chiusura a prova di bambino. Le confezioni sono cartoni di 20 e 60 compresse e confezioni multiple da 180 compresse (3 flaconi contenenti ognuno 60 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6333

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.