

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το δισκίο είναι ροζ, σε σχήμα καψακίου, μήκους 20 mm, άμεσης αποδέσμευσης, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, με χαραγμένη την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «358» στην άλλη πλευρά.

Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το δισκίο είναι μπλε, σε σχήμα καψακίου, μήκους 21 mm, άμεσης αποδέσμευσης, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, με χαραγμένη την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «551» στην άλλη πλευρά.

Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το δισκίο είναι ανοικτό κίτρινο, σε σχήμα καψακίου, μήκους 21 mm, άμεσης αποδέσμευσης, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, με χαραγμένη την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «418» στην άλλη πλευρά.

Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το δισκίο είναι μωβ, σε σχήμα καψακίου, μήκους 22 mm, άμεσης αποδέσμευσης, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, με χαραγμένη την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «611» στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vokanamet ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως επικουρική θεραπεία σε δίαιτα και άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:

- σε ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με τις μέγιστες ανεκτές δόσεις μετφορμίνης μεμονωμένα
- σε ασθενείς που λαμβάνουν τις μέγιστες ανεκτές δόσεις μετφορμίνης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν αυτά δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις διάφορες επιπρόσθετες θεραπείες)
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία με το συνδυασμό καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως ξεχωριστά δισκία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

*Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (GFR  $\geq$ 90 ml/min)*

Η δόση της θεραπείας μείωσης της γλυκόζης με Vokanamet θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το τρέχον θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς, την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη ημερησίως από στόματος χορηγούμενη δόση των 100 mg ή 300 mg καναγλιφλοζίνης και χωρίς να υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη ημερησίως από στόματος χορηγούμενη δόση μετφορμίνης.

#### Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη, η συνιστώμενη δόση έναρξης του Vokanamet θα πρέπει να παρέχει καναγλιφλοζίνη σε δόση 50 mg δις ημερησίως μαζί με τη δόση μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση. Για τους ασθενείς που ανέχονται δόση Vokanamet που περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε Vokanamet που να περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης χορηγούμενη δις ημερησίως (βλέπε παρακάτω και παράγραφο 4.4).

#### Για ασθενείς που μετατάσσονται από ξεχωριστά δισκία καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης

Για ασθενείς που μετατάσσονται από ξεχωριστά δισκία καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης, το Vokanamet θα πρέπει να ξεκινά με την ίδια συνολική ημερήσια δόση καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται ή την πλησιέστερη θεραπευτικά κατάλληλη δόση μετφορμίνης.

Θα πρέπει να εξετάζεται η τιτλοποίηση της δόσης με καναγλιφλοζίνη (που προστίθεται στη βέλτιστη δόση της μετφορμίνης) προτού ο ασθενής μεταβεί σε Vokanamet.

Στους ασθενείς που ανέχονται το Vokanamet που περιέχει καναγλιφλοζίνη 50 mg και χρειάζονται αυστηρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, μπορεί να εξεταστεί η αύξηση της δόσης σε Vokanamet που να περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης.

Όταν αυξάνεται η δόση του Vokanamet που περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης σε 150 mg καναγλιφλοζίνης πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς ηλικίας  $\geq$  75 ετών, σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή σε άλλους ασθενείς για τους οποίους η αρχική διούρηση που επάγεται από την καναγλιφλοζίνη ενέχει κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με ένδειξη μείωσης του όγκου, συνιστάται διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν από την έναρξη του Vokanamet (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν το Vokanamet χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή σε κάποιο εκκριταγωγό της ινσουλίνης (π.χ., σουλφονουλουρία), μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Επειδή η μεφορμίνη αποβάλλεται εν μέρει από τους νεφρούς και οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, το Vokanamet θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή καθώς αυξάνεται η ηλικία. Είναι απαραίτητη η τακτική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας προκειμένου να βοηθήσει στην πρόληψη σχετιζόμενης με τη μεφορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ο κίνδυνος μείωσης του όγκου που σχετίζεται με την καναγλιφλοζίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μεφορμίνη και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας και στους ηλικιωμένους, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

Η μέγιστη ημερήσια δόση της μεφορμίνης πρέπει κατά προτίμηση να διαιρείται σε 2-3 ημερήσιες δόσεις. Οι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. 4.4) πρέπει να ανασκοποούνται πριν εξεταστεί η έναρξη της μεφορμίνης σε ασθενείς με GFR <60 ml/min.

Εάν δεν είναι διαθέσιμη επαρκής περιεκτικότητα του Vokanamet, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα επιμέρους μονο-συστατικά αντί για τον συνδυασμό σταθερής δόσης.

GFR ml/min	Μεφορμίνη	Καναγλιφλοζίνη
60-89	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 3.000 mg Μείωση της δόσης μπορεί να εξετάζεται σε σχέση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.	Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση είναι 300 mg.
45-59	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2.000 mg Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	Δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με καναγλιφλοζίνη. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ανοχή στην καναγλιφλοζίνη μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση στη μέγιστη συνολική ημερήσια δόση των 100 mg.
30-44	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1.000 mg Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	Η καναγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.
< 30	Η μεφορμίνη αντενδείκνυται.	Η καναγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί στη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Vokanamet δεν συνιστάται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία λόγω της δραστικής ουσίας μεφορμίνη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με Vokanamet σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vokanamet σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση

Το Vokanamet πρέπει να λαμβάνεται από στόματος δις ημερησίως, μαζί με τα γεύματα για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό που σχετίζονται με τη μετφορμίνη. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Αν παραληφθεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής εκτός εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση. Στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς πρέπει να παραλείψουν τη δόση που ξεχάσανε και να λάβουν το φάρμακο την επόμενη τακτική προγραμματισμένη ώρα.

#### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1)
- Οποιοσδήποτε τύπος οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση),
- Διαβητικό προ-κόμα,
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <30 ml/min), (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4),
- Οξείες καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, όπως: αφυδάτωση, σοβαρή λοίμωξη, καταπληξία (βλέπε παράγραφο 4.4),
- Οξεία ή χρόνια νόσος που μπορεί να προκαλέσει υποξία των ιστών, όπως: καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καταπληξία,
- Ηπατική δυσλειτουργία, οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμός (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Γενικά

Το Vokanamet δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

##### Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μία πολύ σπάνια αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή, εμφανίζεται συχνότερα σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή καρδιοαναπνευστική νόσο ή σηψαιμία. Συσσώρευση μετφορμίνης συμβαίνει σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρή διάρροια ή έμετος, πυρετός ή μειωμένη πρόσληψη υγρών), το Vokanamet πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και συνιστάται η επικοινωνία με έναν επαγγελματία υγείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να επηρεάσουν έντονα τη νεφρική λειτουργία (όπως αντιυπερτασικά, διουρητικά και ΜΣΑΦ) πρέπει να αρχίζουν με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Vokanamet. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση είναι υπερβολική πρόσληψη οινόπνευματων, ηπατική ανεπάρκεια, ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία και οποιεσδήποτε καταστάσεις που συνδέονται με υποξία, καθώς και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι ασθενείς ή/και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό πόνο, μυϊκές κράμπες, εξασθένηση και υποθερμία συνοδευόμενη από κόμα. Σε περίπτωση πιθανολογούμενων συμπτωμάτων, ο ασθενής πρέπει να σταματήσει να παίρνει Vokanamet και να ζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μειωμένο pH του αίματος (<7,35), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο πλάσμα (>5 mmol/l) και αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού.

Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης πρέπει να εξετάζεται στην περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών σημείων όπως μυϊκές κράμπες με πεπτικές διαταραχές όπως κοιλιακό άλγος και σοβαρή εξασθένιση.

#### Νεφρική λειτουργία

Ο GFR θα πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά διαστήματα στη συνέχεια, (βλ. παράγραφο 4.2.)

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει ενδεχόμενο διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας. Για παράδειγμα, κατά την έναρξη θεραπείας με αντιυπερτασικά ή διουρητικά ή με ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ).

Η αποτελεσματικότητα της καναγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία, και μειώνεται σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ενώ ενδέχεται να είναι απύσχα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με GFR < 60 ml/min αναφέρθηκε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση), ιδίως με τη δόση των 300 mg. Επίσης, σε αυτούς τους ασθενείς αναφέρθηκαν περισσότερα συμβάντα αυξημένων επιπέδων καλίου και μεγαλύτερες αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης ορού και του αζώτου ουρίας αίματος (BUN) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ως εκ τούτου, η δόση της καναγλιφλοζίνης πρέπει να περιορίζεται στα 100 mg ημερησίως σε ασθενείς με GFR < 60 ml/min και η καναγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR επίμονα < 45 ml/min, βλέπε παράγραφο 4.2). Η καναγλιφλοζίνη δεν έχει μελετηθεί στη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min) ή στην τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (ESRD).

#### Χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφροπάθεια επαγόμενη από σκιαγραφικό, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μετορμίνης και αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Το Vokanamet θα πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

#### Χειρουργική επέμβαση

Καθώς το Vokanamet περιέχει μετορμίνη, το Vokanamet πρέπει να διακόπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση της σίτισης από το στόμα και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

#### Χρήση σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με μείωση όγκου

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η καναγλιφλοζίνη με την αύξηση της απέκκρισης της γλυκόζης στα ούρα (UGE), επάγει ωσμωτική διούρηση, η οποία μπορεί να επιφέρει μείωση του ενδαγγειακού όγκου και μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της καναγλιφλοζίνης, αυξήσεις στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση ή υπόταση) παρατηρήθηκαν πιο συχνά με ημερήσια δόση 300 mg καναγλιφλοζίνης και εμφανίστηκαν πιο συχνά κατά τους πρώτους τρεις μήνες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς στους οποίους η μείωση της αρτηριακής πίεσης που επάγει η καναγλιφλοζίνη μπορεί να ενέχει κίνδυνο, όπως σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο,

ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία και έχουν ιστορικό υπότασης, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 65$  ετών) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Λόγω της μείωσης του όγκου, παρατηρήθηκαν γενικά μικρές μέσες μειώσεις του GFR εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη. Σε ασθενείς που ήταν επιρρεπείς σε μεγαλύτερες μειώσεις του ενδαγγειακού όγκου, όπως περιγράφεται ανωτέρω, υπήρχαν περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις του GFR ( $> 30\%$ ), ο οποίος στη συνέχεια βελτιώθηκε και σπανίως χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν τα συμπτώματα μείωσης του όγκου. Η καναγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης (βλέπε παράγραφο 4.5) ή σε ασθενείς που εμφανίζουν μείωση του όγκου, π.χ., λόγω οξείας νόσου (όπως γαστρεντερική νόσος).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Vokanamet, στην περίπτωση συνοδών παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση του όγκου (όπως μία γαστρεντερική νόσος), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης του όγκου (π.χ., κλινική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων της νεφρικής λειτουργίας) και των ηλεκτρολυτών ορού. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με Vokanamet σε ασθενείς που εμφανίζουν μείωση του όγκου υπό θεραπεία με Vokanamet έως ότου διορθωθεί η κατάσταση. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πιο συχνής παρακολούθησης της γλυκόζης.

#### Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (DKA), συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και με θανατηφόρο κατάληξη περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της καναγλιφλοζίνης. Σε μία σειρά περιπτώσεων, η εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη με μόνο μέτρια αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω των 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η DKA είναι πιο πιθανό να συμβεί με υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης.

Ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση μη ειδικών συμπτωμάτων όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για κετοξέωση αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή διάγνωση DKA, η θεραπεία με Vokanamet θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές νόσους. Και στις δύο περιπτώσεις, η θεραπεία με Vokanamet μπορεί να ξαναρχίσει μόλις η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν από την έναρξη του Vokanamet, θα πρέπει να αξιολογούνται παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν σε κετοξέωση.

Στους ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο DKA περιλαμβάνονται εκείνοι με μικρό απόθεμα λειτουργικών β-κυττάρων (π.χ., ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλό C-πεπτιδίο ή λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη των ενηλίκων (LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με παθήσεις που οδηγούν σε περιορισμένη πρόσληψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης είναι μειωμένες και ασθενείς με αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη λόγω οξείας νόσου, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς SGLT2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Επανεναρξη της θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη DKA ενώ βρίσκονταν σε θεραπεία με αναστολέα SGLT2 δεν συνιστάται, εκτός εάν έχει ταυτοποιηθεί και επιλυθεί κάποιος άλλος σαφής αιτιολογικός παράγοντας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές υποδηλώνουν συχνή εμφάνιση DKA όταν ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

#### Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη με θεραπεία με καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.8), συνεπώς συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ήδη υψηλό αιματοκρίτη.

#### Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείωσης του όγκου, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να λάβουν θεραπεία με διουρητικά και έχουν επιβεβαρυσμένη νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών αναφέρθηκε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με θεραπεία με καναγλιφλοζίνη. Επίσης σε αυτούς τους ασθενείς αναφέρθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις του GFR (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Σε συμφωνία με το μηχανισμό δράσης της αναστολής του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) με αυξημένη UGE, σε κλινικές δοκιμές με καναγλιφλοζίνη αναφέρθηκε αιδοιοκολπική καντιντίαση σε γυναίκες και βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα σε άνδρες (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι άνδρες και οι γυναίκες με ιστορικό μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν λοίμωξη. Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα παρουσιάστηκαν κυρίως σε άνδρες ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε περιτομή. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φήμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε περιτομή. Η πλειοψηφία των μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων αντιμετωπίστηκαν με τοπική αντιμυκητιασική θεραπεία, η οποία είτε συνταγογραφήθηκε από ένα επαγγελματία υγείας είτε χορηγήθηκε από τον ίδιο τον ασθενή ενώ συνεχιζόταν η θεραπεία με Vokanamet.

#### Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων

Σε συνεχιζόμενες, μακροχρόνιες κλινικές μελέτες της καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με καρδιαγγειακή νόσο (CVD) ή υψηλού κινδύνου για CVD, παρατηρήθηκε αύξηση των περιστατικών ακρωτηριασμού κάτω άκρου (κυρίως του δακτύλου άκρου ποδός) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

Καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί ένας υποκείμενος μηχανισμός, οι παράγοντες κινδύνου, εκτός των γενικών παραγόντων κινδύνου, για τον ακρωτηριασμό δεν είναι γνωστοί. Ωστόσο, ως προληπτικά μέτρα, θα πρέπει να εξετάζονται η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών υψηλότερου κινδύνου για περιπτώσεις ακρωτηριασμού και η ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τη σημασία της συστηματικής προληπτικής φροντίδας των ποδιών και τη διατήρηση επαρκούς ενυδάτωσης. Επίσης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Vokanamet σε ασθενείς που εμφανίζουν καταστάσεις που προηγούνται του ακρωτηριασμού, όπως έλκος δέρματος κάτω άκρου, λοίμωξη, οστεομυελίτιδα ή γάγγραινα.

#### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς σταδίου III σύμφωνα με τα κριτήρια της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης (NYHA) είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία σε κλινικές μελέτες με καναγλιφλοζίνη σε ασθενείς σταδίου IV κατά NYHA.

#### Εργαστηριακές αξιολογήσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης της καναγλιφλοζίνης, η ανάλυση ούρων των ασθενών που λαμβάνουν Vokanamet θα είναι θετική για γλυκόζη.



#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με Vokanamet, ωστόσο, τέτοιες μελέτες έχουν διεξαχθεί με τις επιμέρους δραστικές ουσίες (καναγλιφλοζίνη και μετφορμίνη). Η συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης (300 mg άπαξ ημερησίως) και μετφορμίνης (2.000 mg άπαξ ημερησίως) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης ή της μετφορμίνης.

#### ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

##### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

##### Διουρητικά

Η καναγλιφλοζίνη μπορεί να λειτουργήσει προσθετικά στην επίδραση των διουρητικών και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αφυδάτωσης και υπότασης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η καναγλιφλοζίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης.

##### Ινσουλίνη και εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονουλιδίες, μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία. Συνεπώς, ενδεχομένως να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού της ινσουλίνης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Vokanamet (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

##### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

##### Επίδρασεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην καναγλιφλοζίνη

Ο μεταβολισμός της καναγλιφλοζίνης γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω γλυκουρονικής σύζευξης με τη μεσολάβηση της UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης 1A9 (UGT1A9) και της 2B4 (UGT2B4). Η καναγλιφλοζίνη μεταφέρεται μέσω της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Οι επαγωγείς ενζύμων (όπως το υπερικόν το διάτρητο [*Hypericum perforatum*], η ριφαμπικίνη, τα βαρβιτουρικά, η φαιντοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η ριτοναβίρη και η εφραβιρένζη) ενδέχεται να οδηγήσουν σε μειωμένη έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Μετά από συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα διαφόρων ενεργών μεταφορέων και ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων), παρατηρήθηκαν μειώσεις της συστηματικής έκθεσης (περιοχή υπό την καμπύλη, AUC) και της μέγιστης συγκέντρωσης ( $C_{max}$ ) της καναγλιφλοζίνης κατά 51% και 28%. Αυτές οι μειώσεις της έκθεσης στην καναγλιφλοζίνη μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητά.

Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας συνδυασμένος επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT και των πρωτεϊνών-μεταφορέων μαζί με την καναγλιφλοζίνη, απαιτείται παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου προκειμένου να αξιολογηθεί ότι η ανταπόκριση στην καναγλιφλοζίνη είναι κατάλληλη. Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT μαζί με την καναγλιφλοζίνη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης σε Vokanamet των 150 mg δις ημερησίως εάν οι ασθενείς ανέχονται ήδη την δις ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 50 mg και χρειάζονται πρόσθετο γλυκαιμικό έλεγχο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η χολεστυραμίνη μπορεί ενδεχομένως να μειώσει την έκθεση στην καναγλιφλοζίνη. Η χορήγηση της δόσης της καναγλιφλοζίνης πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση δεσμευτικών των χολικών οξέων για την ελαχιστοποίηση της ενδεχόμενης επίδρασης στην απορρόφησή τους.

Μελέτες αλληλεπίδρασης υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης δεν μεταβάλλεται από τη μετφορμίνη, την υδροχλωροθειαζίδη, τα από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά (αθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), την κυκλοσπορίνη και/ή την προβενεσίδη.

### Επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

#### Διγοξίνη

Ο συνδυασμός της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg για διάστημα 7 ημερών με εφάπαξ δόση διγοξίνης 0,5 mg ακολουθούμενος από 0,25 mg ημερησίως για διάστημα 6 ημερών οδήγησε σε 20% αύξηση της AUC και 36% αύξηση της  $C_{max}$  της διγοξίνης, γεγονός που πιθανώς οφείλεται σε αναστολή της P-gp. Η καναγλιφλοζίνη έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει την P-gp *in vitro*. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη ή άλλες καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ., διγίτοξίνη) θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

#### Δαβιγατράνη

Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης της καναγλιφλοζίνης (ασθενής αναστολέας της P-gp) στην ετεξιλική δαβιγατράνη (υπόστρωμα της P-gp) δεν έχει μελετηθεί. Καθώς οι συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης μπορεί να αυξηθούν παρουσία καναγλιφλοζίνης, απαιτείται παρακολούθηση (διερεύνηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) όταν η δαβιγατράνη συνδυάζεται με την καναγλιφλοζίνη.

#### Σιμβαστατίνη

Ο συνδυασμός της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg για διάστημα 6 ημερών με εφάπαξ δόση σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) 40 mg οδήγησε σε 12% αύξηση της AUC και σε 9% αύξηση της  $C_{max}$  της σιμβαστατίνης, καθώς και σε 18% αύξηση της AUC και 26% αύξηση της  $C_{max}$  του οξέος της σιμβαστατίνης. Οι αυξήσεις της έκθεσης της σιμβαστατίνης και του οξέος της σιμβαστατίνης δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Η αναστολή της BCRP από την καναγλιφλοζίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί στο εντερικό επίπεδο και συνεπώς μπορεί να υπάρξει αυξημένη έκθεση για φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την BCRP, π.χ. ορισμένες στατίνες όπως η ροσουβαστατίνη και ορισμένα αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η καναγλιφλοζίνη σε σταθερή κατάσταση δεν παρουσίασε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μετορμίνης, των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) της γλιβενκλαμίδης, της παρακεταμόλης, της υδροχλωροθειαζίδης ή της βαρφαρίνης.

### Αλληλεπίδραση φαρμάκου/εργαστηριακής δοκιμασίας

#### 1,5-AG δοκιμασία

Αυξήσεις στην απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα με την καναγλιφλοζίνη μπορεί να μειώσουν ψευδώς τα επίπεδα της 1,5-ανυδρογλυκιτόλης (1,5-AG) και να κάνουν τις τιμές της 1,5-AG μη αξιόπιστες για την εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Επομένως, οι δοκιμασίες 1,5-AG δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που λαμβάνουν Vokanamet. Για περισσότερη λεπτομέρεια, είναι προτιμότερο να επικοινωνήσετε με τον συγκεκριμένο παρασκευαστή της 1,5-AG δοκιμασίας.

## METΦΟΡΜΙΝΗ

### Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

#### Οινοπνευματώδη

Η αλκοολική τοξίκωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, (ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας) καθώς το Vokanamet περιέχει μετορμίνη ως δραστική ουσία (βλέπε παράγραφο 4.4). Η κατανάλωση οινοπνεύματος και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οινόπνευμα θα πρέπει να αποφεύγεται.

#### Ιωδιωμένα σκιαγραφικά μέσα

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές εξετάσεις μπορεί να επιφέρει νεφρική ανεπάρκεια, οδηγώντας σε συσσώρευση μετορμίνης και κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Ως εκ τούτου, το Vokanamet πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την

προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλέπε παραγράφους παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα

Τα κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται μέσω των νεφρικών σωληναρίων (π.χ., σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη μετορμίνη μέσω ανταγωνισμού για κοινά νεφρικά σωληναριακά συστήματα μεταφοράς. Μία μελέτη που διεξήχθη σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη, χορηγούμενη σε δόση 400 mg δις ημερησίως, αύξησε την AUC της μετορμίνης κατά 50% και τη  $C_{max}$  κατά 81%. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου, η αναπροσαρμογή της δόσης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας και οι αλλαγές της διαβητικής θεραπείας κατά τη συγχρόνηση κατιονικών φαρμακευτικών προϊόντων που απεκκρίνονται μέσω των νεφρικών σωληναρίων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, το οποίο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων ACE, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδίως διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων σε συνδυασμό με μετορμίνη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Τα γλυκοκορτικοειδή (που χορηγούνται μέσω συστηματικών και τοπικών οδών), οι β-2 αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται και να διενεργούνται πιο συχνοί έλεγχοι της γλυκόζης αίματος, κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα σαν αυτά. Εάν είναι αναγκαίο, η δόση των φαρμακευτικών προϊόντων μείωσης της γλυκόζης θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Λόγω της δυνατότητάς τους να μειώνουν τη νεφρική λειτουργία, τα διουρητικά (κυρίως τα διουρητικά της αγκύλης) μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης που σχετίζεται με τη μετορμίνη.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση της καναγλιφλοζίνης μεμονωμένα ή του Vokanamet σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα με καναγλιφλοζίνη έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της μετορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα με μετορμίνη δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή του κυήματος, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Vokanamet δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με Vokanamet πρέπει να διακόπτεται.

### Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε θηλάζοντα ζώα με συνδυασμό των δραστικών ουσιών του Vokanamet. Δεν είναι γνωστό εάν η καναγλιφλοζίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της καναγλιφλοζίνης/των μεταβολιτών στο γάλα, καθώς και φαρμακολογικά επαγόμενες επιδράσεις σε θηλάζοντες νεογέννητους και νεαρούς αρουραίους που εκτέθηκαν σε καναγλιφλοζίνη (βλέπε παράγραφο 5.3). Η μετορμίνη απεκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

### Γονιμότητα

Η επίδραση του Vokanamet στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχει μελετηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης ή της μετφορμίνης στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Vokanamet δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Vokanamet χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή σε κάποιο εκκριταγωγό της ινσουλίνης, καθώς και για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου, όπως η ζάλη θέσης (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε σε 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 5.151 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Επίσης, διεξήχθη μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2 διάρκειας 18 εβδομάδων με χορήγηση δόσης δις ημερησίως (καναγλιφλοζίνη 50 mg ή 150 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη 500 mg) σε 279 ασθενείς, στην οποία 186 ασθενείς έλαβαν καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη.

Η κύρια αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανοχής διεξήχθη σε μία συγκεντρωτική ανάλυση (N=2.313) τεσσάρων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων (μονοθεραπεία και επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, μετφορμίνη και μία σουλφονουρία, και μετφορμίνη και πιογλιταζόνη). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή μία σουλφονουρία, αιδοιοκολική καντιντίαση, ουρολοίμωξη και πολυουρία ή πολλακιουρία (δηλ., συχνουρία). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή σε ποσοστό  $\geq 0,5\%$  του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε αυτές τις μελέτες ήταν η αιδοιοκολική καντιντίαση (0,7% των γυναικών ασθενών) και η βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα (0,5% των ανδρών ασθενών). Επιπρόσθετες αναλύσεις της ασφάλειας (συμπεριλαμβανομένων των μακροχρόνιων δεδομένων) διεξήχθησαν σε δεδομένα από ολόκληρο το πρόγραμμα της καναγλιφλοζίνης (ελεγχόμενες με εικονικό και δραστικό παράγοντα μελέτες) για την αξιολόγηση των αναφερόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων προκειμένου να προσδιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε πίνακα 1) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

##### Συγκεντρωτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα 1 βασίζονται στη συγκεντρωτική ανάλυση των τεσσάρων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων (n=2.313) που περιγράφονται παραπάνω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την παγκόσμια κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης συμπεριλαμβάνονται επίσης σε αυτόν τον πίνακα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω ταξινομούνται κατά συχνότητα και κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με τη χρήση της παρακάτω σύμβασης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών (MedDRA) από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες<sup>α</sup> και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b> Συχνότητα	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
πολύ συχνές	Υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονυλουρία
όχι συχνές	Αφυδάτωση*
σπάνιες	Διαβητική κετοξέωση**
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
όχι συχνές	Ζάλη θέσης*, Συγκοπή*
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
όχι συχνές	Υπόταση*, Ορθοστατική υπόταση*
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
συχνές	Δυσκοιλιότητα, Δίψα <sup>β</sup> , Ναυτία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
όχι συχνές	Εξάνθημα <sup>γ</sup> , Κνίδωση
σπάνιες	Αγγειοοίδημα <sup>δ</sup>
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
όχι συχνές	Κάταγμα οστών <sup>ε</sup>
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
συχνές	Πολυουρία ή Πολλακιουρία <sup>στ</sup> , Ουρολοιμώξη (πυελονεφρίτιδα και ουροσήψη έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία)
όχι συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια (κυρίως στο πλαίσιο μείωσης του όγκου)
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
πολύ συχνές	Αιδοιοκολπική καντιντίαση** <sup>ζ</sup>
συχνές	Βαλανίτιδα ή βαλανοποσθίτιδα** <sup>η</sup>
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
συχνές	Δυσλιπιδαιμία <sup>θ</sup> , Αυξημένος αιματοκρίτης ** <sup>ι</sup>
όχι συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος ** <sup>κ</sup> , Αυξημένη ουρία αίματος ** <sup>λ</sup> , Αυξημένο κάλιο αίματος ** <sup>μ</sup> , Αυξημένα φωσφορικά αίματος <sup>ν</sup>
<b>Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί</b>	
όχι συχνές	Ακρωτηριασμοί κάτω άκρου (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός) ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιακή νόσο

\* Συσχετίζεται με μείωση του όγκου, βλέπε παράγραφο 4.4.

\*\* Βλέπε παράγραφο 4.4.

<sup>α</sup> Τα προφίλ των δεδομένων για την ασφάλεια από επιμέρους κύριες μελέτες (συμπεριλαμβάνονται οι μελέτες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, ηλικιωμένους ασθενείς [≥ 55 ετών έως ≤ 80 ετών] και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων) ήταν γενικά σε συμφωνία με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον παρόντα πίνακα.

<sup>β</sup> Η δίψα περιλαμβάνει τους όρους δίψα, ξηροστομία και πολυδιψία.

<sup>γ</sup> Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους όρους ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησιμώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα και κυστικό εξάνθημα.

<sup>δ</sup> Βασίζεται στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης.

- <sup>ε</sup> Κάταγμα οστών αναφέρθηκε σε 0,7% και 0,6% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,3 % για το εικονικό φάρμακο. Βλέπε παράγραφο κάτω για πρόσθετη πληροφόρηση.
- <sup>στ</sup> Η πολυουρία ή η πολλακιουρία περιλαμβάνουν του όρους πολυουρία, πολλακιουρία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία και αύξηση της παραγωγής ούρων.
- <sup>ζ</sup> Η αιδοιοκολπική καντιντίαση περιλαμβάνει τους όρους αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπική μυκητιακή λοίμωξη, αιδοιοκολπίτιδα, λοίμωξη του κόλπου και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.
- <sup>η</sup> Η βαλανίτιδα ή η βαλανοποσθίτιδα περιλαμβάνουν τους όρους βαλανίτιδα, βαλανοποσθίτιδα, βαλανίτιδα από κάντιντα και μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων.
- <sup>θ</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες αυξήσεις από την τιμή αναφοράς για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν ολική χοληστερόλη 3,4% και 5,2% έναντι 0,9%, HDL-χοληστερόλη 9,4% και 10,3% έναντι 4,0%, LDL-χοληστερόλη 5,7% και 9,3% έναντι 1,3%, μη-HDL-χοληστερόλη 2,2% και 4,4% έναντι 0,7%, τριγλυκερίδια 2,4% και 0,0% έναντι 7,6%.
- <sup>ι</sup> Οι μέσες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στον αιματοκρίτη ήταν 2,4% και 2,5% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,0% για το εικονικό φάρμακο.
- <sup>κ</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στην κρεατινίνη ήταν 2,8% και 4,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,5 % για το εικονικό φάρμακο.
- <sup>λ</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο άζωτο ουρίας αίματος ήταν 17,1% και 18,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 2,7% για το εικονικό φάρμακο.
- <sup>μ</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στο κάλιο αίματος ήταν 0,5% και 1,0% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,6% για το εικονικό φάρμακο.
- <sup>ν</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την τιμή αναφοράς στα φωσφορικά ορού ήταν 3,6% και 5,1% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,5% για το εικονικό φάρμακο.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με μείωση του όγκου

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των τεσσάρων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων, η επίπτωση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με μείωση του όγκου (π.χ., ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση, αφυδάτωση και συγκοπή) ήταν 1,2% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg, 1,3% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,1% για το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση κατά τη θεραπεία με την καναγλιφλοζίνη στις δύο ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες ήταν παρόμοια με εκείνη των συγκριτικών φαρμάκων.

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη, στην οποία οι ασθενείς ήταν γενικά μεγαλύτερης ηλικίας με υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών από διαβήτη, οι συχνότερες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου ήταν 2,8% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg, 4,6% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και 1,9% με το εικονικό φάρμακο.

Για την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, διεξήχθη μία μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση (N=9.439) σε ασθενείς από οκτώ ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3, στις οποίες συμπεριλήφθησαν και οι δύο δόσεις της καναγλιφλοζίνης. Σε αυτή τη συγκεντρωτική ανάλυση, οι ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά της αγκύλης, οι ασθενείς με τιμή αναφοράς GFR 30 ml/min έως < 60 ml/min, και οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών παρουσίασαν γενικά υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Για τους ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά της αγκύλης, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 3,2% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,8% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg έναντι 4,7% στην ομάδα ελέγχου. Για τους ασθενείς με τιμή αναφοράς GFR 30 ml/min έως < 60 ml/min, ή CrCl 30 έως < 60 ml/min, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 4,8% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,1% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου. Στους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν 4,9% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 8,7% με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, έναντι 2,6% στην ομάδα ελέγχου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Στην ειδική καρδιαγγειακή μελέτη και τη μεγαλύτερη συγκεντρωτική ανάλυση, οι διακοπές λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου δεν αυξήθηκαν με την καναγλιφλοζίνη.

#### Υπογλυκαιμία κατά την επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη ή εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλή (περίπου 4%) μεταξύ των ομάδων θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου, όταν χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη. Κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης σε θεραπεία με ινσουλίνη, παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία στο 49,3%, 48,2%, και 36,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, ενώ σοβαρή υπογλυκαιμία εμφανίστηκε στο 1,8%, 2,7%, και 2,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης σε θεραπεία με μία σουλφονουλουρία, παρατηρήθηκε υπογλυκαιμία στο 4,1%, 12,5%, και 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

#### Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Αναφέρθηκε αιδοιοκολπική καντιντίαση (συμπεριλαμβανομένης της αιδοιοκολπίτιδας και της αιδοιοκολπικής μυκωτικής λοίμωξης) στο 10,4% και 11,4% των γυναικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 3,2% των γυναικών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αναφορές αιδοιοκολπικής καντιντίαςης έγιναν κατά τους πρώτους τέσσερις μήνες της θεραπείας με καναγλιφλοζίνη. Μεταξύ των γυναικών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 2,3% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Συνολικά, το 0,7% όλων των γυναικών ασθενών διέκοψαν την καναγλιφλοζίνη λόγω αιδοιοκολπικής καντιντίαςης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Βαλανίτιδα από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδα αναφέρθηκαν στο 4,2% και 3,7% των ανδρών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg αντίστοιχα, σε σχέση με το 0,6% των ανδρών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ανδρών ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη, το 0,9% παρουσίασαν περισσότερες από μία λοιμώξεις. Συνολικά, το 0,5% των ανδρών ασθενών διέκοψαν την καναγλιφλοζίνη λόγω βαλανίτιδας από κάντιντα ή βαλανοποσθίτιδας. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε φίμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθηκε περιτομή (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Ουρολοιμώξεις

Ουρολοιμώξεις αναφέρθηκαν συχνότερα για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg (5,9% έναντι 4,3%, αντίστοιχα) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες έως μέτριες, χωρίς αύξηση της εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε καθιερωμένες θεραπείες συνεχίζοντας τη θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

#### Κατάγμα οστών

Σε μία καρδιαγγειακή μελέτη 4.327 ασθενών με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, τα ποσοστά εμφάνισης κατάγματος οστών ήταν 1,6, 1,6 και 1,1 ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης σε 100 mg καναγλιφλοζίνης, 300 mg καναγλιφλοζίνης και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, με τη διαφορά στα κατάγματα να παρουσιάζεται αρχικά εντός των πρώτων 26 εβδομάδων θεραπείας. Σε άλλες μελέτες διαβήτη τύπου 2 με καναγλιφλοζίνη, όπου συμμετείχε ένας γενικός πληθυσμός περίπου 5.800 διαβητικών ασθενών, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Έπειτα από 104 εβδομάδες θεραπείας, η καναγλιφλοζίνη δεν επηρέασε δυσμενώς την οστική πυκνότητα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση οκτώ ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο και με δραστικό παράγοντα μελετών, το προφίλ ασφάλειας της καναγλιφλοζίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν γενικά σε συμφωνία με αυτό των νεότερων ασθενών. Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με μείωση του όγκου (όπως ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση) με συχνότητες εμφάνισης 4,9%, 8,7%, και 2,6% με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη

καναγλιφλοζίνη των 300 mg και στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα. Μειώσεις του GFR (-3,6% και -5,2%) αναφέρθηκαν με την καναγλιφλοζίνη 100 mg και την καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (-3,0%) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Μετορμίνη

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται ανά οργανικό σύστημα και ανά κατηγορία συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν μετορμίνη ως μονοθεραπεία και δεν παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη. Οι κατηγορίες συχνότητας βασίζονται στις διαθέσιμες πληροφορίες από την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της μετορμίνης.

**Πίνακας 2: Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με μετορμίνη που διαπιστώθηκαν από δεδομένα κλινικών μελετών και μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου**

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Συχνότητα	
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
πολύ σπάνιες	Γαλακτική οξέωση, Ανεπάρκεια βιταμίνης B <sub>12</sub> <sup>α</sup>
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
συχνές	Διαταραχή γεύσης
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
πολύ συχνές	Συμπτώματα από το γαστρεντερικό <sup>β</sup>
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
πολύ σπάνιες	Ερύθημα, Κνησμός, Κνίδωση
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
πολύ σπάνιες	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, Ηπατίτιδα

<sup>α</sup> Η μακροχρόνια θεραπεία με μετορμίνη έχει συσχετιστεί με μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B<sub>12</sub>, η οποία πολύ σπάνια μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική ανεπάρκεια βιταμίνης B<sub>12</sub> (π.χ., μεγαλοβλαστική αναιμία).

<sup>β</sup> Συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης παρουσιάζονται πιο συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας και στις περισσότερες περιπτώσεις αποδράμουν αυτόματα.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Καναγλιφλοζίνη

Οι εφάπαξ δόσεις καναγλιφλοζίνης έως 1.600 mg σε υγιή άτομα και καναγλιφλοζίνης 300 mg δις ημερησίως για διάστημα 12 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ήταν γενικά καλά ανεκτές.

### Μετορμίνη

Δεν έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία με δόσεις υδροχλωρικής μετορμίνης έως και 85 g, αν και υπό τέτοιες συνθήκες έχει παρατηρηθεί γαλακτική οξέωση. Η υψηλή υπερδοσολογία με μετορμίνη ή με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετορμίνης είναι η αιμοδιύλιση.

### Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Vokanamet είναι εύλογο να εφαρμοστούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, π.χ., απομάκρυνση του μη απορροφημένου υλικού από το γαστρεντερικό σωλήνα, εφαρμογή κλινικής παρακολούθησης και λήψη κλινικών μέτρων όπως υποδεικνύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του



γαλακτικού οξέος και της μετφορμίνης είναι η αιμοδιύλιση. Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας αιμοδιύλισης 4 ωρών ήταν αμελητέα. Δεν αναμένεται απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω περιτοναιοδιύλισης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το διαβήτη, συνδυασμοί από στόματος φαρμάκων μείωσης της γλυκόζης αίματος. Κωδικός ATC: A10BD16.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Vokanamet συνδυάζει δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης με διαφορετικούς και συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: την καναγλιφλοζίνη, έναν αναστολέα του μεταφορέα SGLT2 και την υδροχλωρική μετφορμίνη, μέλος της κατηγορίας των διγουανιδίων.

#### ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Ο μεταφορέας SGLT2, που εκφράζεται στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια, είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία της επαναπορρόφησης της διηθημένης γλυκόζης από το σωληναριακό αυλό. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με διαβήτη παρουσιάζουν αυξημένη νεφρική επαναπορρόφηση της γλυκόζης που μπορεί να συμβάλει σε εμμένουσες αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος. Η καναγλιφλοζίνη είναι ένας από στόματος χορηγούμενος δραστικός αναστολέας του SGLT2. Με την αναστολή του SGLT2, η καναγλιφλοζίνη μειώνει την επαναπορρόφηση της διηθημένης γλυκόζης, μειώνει το νεφρικό ουδό για τη γλυκόζη (RT<sub>G</sub>) και, ως εκ τούτου, αυξάνει την UGE, μειώνοντας τις αυξημένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο πλάσμα μέσω αυτού του ανεξάρτητου από την ινσουλίνη μηχανισμού σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η αυξημένη UGE με την αναστολή του SGLT2 μεταφράζεται επίσης σε οσμωτική διούρηση, με τη διουρητική επίδραση να οδηγεί σε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Η αύξηση της UGE οδηγεί σε απώλεια θερμίδων και, ως εκ τούτου, στη μείωση του σωματικού βάρους, όπως έχει καταδειχθεί σε μελέτες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η δράση της καναγλιφλοζίνης ως προς την αύξηση της UGE και την άμεση μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ινσουλίνης. Σε κλινικές μελέτες με καναγλιφλοζίνη έχει παρατηρηθεί βελτίωση της αξιολόγησης του ομοιοστατικού μοντέλου λειτουργίας των β-κυττάρων (HOMA β-κύτταρα) και βελτίωση της ανταπόκρισης της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα σε μία δοκιμασία πρόκλησης μεικτού γεύματος.

Σε μελέτες φάσης 3, η προγευματική χορήγηση καναγλιφλοζίνης 300 mg άπαξ ημερησίως παρείχε μεγαλύτερη μείωση της μετεγευματικής διακύμανσης της γλυκόζης από αυτή που παρατηρήθηκε με την άπαξ ημερησίως δόση των 100 mg. Αυτή η επίδραση που παρατηρείται σε δόση καναγλιφλοζίνης 300 mg μπορεί, εν μέρει, να οφείλεται στην τοπική αναστολή του εντερικού SGLT1 (ένας σημαντικός εντερικός μεταφορέας της γλυκόζης) που σχετίζεται με παροδικά υψηλές συγκεντρώσεις καναγλιφλοζίνης στον εντερικό αυλό πριν από την απορρόφηση του φαρμακευτικού προϊόντος (η καναγλιφλοζίνη είναι ένας ασθενής αναστολέας του μεταφορέα SGLT1). Μελέτες δεν έχουν δείξει δυσαπορρόφηση της γλυκόζης με την καναγλιφλοζίνη.

#### ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Η μετφορμίνη είναι μία διγουανίδη με αντιπεργλυκαιμικές δράσεις, που μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και, ως εκ τούτου, δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- μέσω μείωσης της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης αναστέλλοντας τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση
- στους μύες, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης
- και επιβραδύνοντας την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης.

Η μετορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση γλυκογόνου δρώντας επί της συνθετάσης του γλυκογόνου. Η μετορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς των μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης GLUT-1 και GLUT-4.

Στους ανθρώπους, ανεξάρτητα από τη δράση της στη γλυκαιμία, η μετορμίνη έχει ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει αποδειχθεί με θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η μετορμίνη μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και των τριγλυκεριδίων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης

Μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών από στόματος δόσεων καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις του  $RT_G$  και αυξήσεις της UGE. Με αρχική τιμή  $RT_G$  περίπου 13 mmol/l, η μέγιστη καταστολή του 24-ωρου μέσου  $RT_G$  παρατηρήθηκε με την ημερήσια δόση των 300 mg σε περίπου 4 mmol/l έως 5 mmol/l σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε μελέτες φάσης 1, γεγονός που υποδηλώνει χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης επαγόμενης από τη θεραπεία υπογλυκαιμίας. Οι μειώσεις του  $RT_G$  οδήγησαν σε αυξημένη UGE σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία είτε με 100 mg είτε με 300 mg άπαξ ημερησίως καναγλιφλοζίνης στο εύρος από 77 g/ημέρα έως 119 g/ημέρα σε όλες τις μελέτες φάσης 1. Η UGE που παρατηρήθηκε μεταφράζεται σε απώλεια 308 kcal/ημέρα έως 476 kcal/ημέρα. Οι μειώσεις του  $RT_G$  και οι αυξήσεις της UGE διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου χορήγησης δόσεων 26 εβδομάδων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Παρατηρήθηκαν μέτριες αυξήσεις (γενικά < 400 ml έως 500 ml) του ημερήσιου όγκου ούρων, οι οποίες μειώθηκαν σε διάστημα αρκετών ημερών χορήγησης της δόσης. Η απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα αυξήθηκε παροδικά με την καναγλιφλοζίνη (αυξήθηκε κατά 19% σε σύγκριση με τη τιμή αναφοράς την ημέρα 1 και στη συνέχεια μειώθηκε σε 6% την ημέρα 2 και 1% την ημέρα 13). Αυτό συνοδεύτηκε από διατηρούμενη μείωση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό περίπου κατά 20%.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η συγχορήγηση καναγλιφλοζίνης και μετορμίνης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετορμίνη είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας με το Vokanamet. Ωστόσο, η βιοϊσοδυναμία του Vokanamet με την καναγλιφλοζίνη και τη μετορμίνη συγχορηγούμενων ως ξεχωριστά δισκία καταδείχθηκε σε υγιή άτομα.

#### ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Συνολικά 10.285 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε εννέα διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που διεξήχθησαν για την αξιολόγηση των επιδράσεων της καναγλιφλοζίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων 5.151 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με καναγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με μετορμίνη. Η φυλετική κατανομή των ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη ήταν 72% Λευκοί, 16% Ασιάτες, 4% Μαύροι και 8% άλλες ομάδες. Το 16% των ασθενών ήταν Ισπανόφωνοι. Το 58% περίπου των ασθενών ήταν άνδρες. Η συνολική μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 59,6 έτη (εύρος 21 έτη έως 96 έτη), εκ των οποίων 3.082 ασθενείς ήταν  $\geq 65$  ετών και 510 ασθενείς ήταν  $\geq 75$  ετών. Το 58% των ασθενών είχαν δείκτη μάζας σώματος ( $\Delta M \Sigma$ )  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

#### Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

Η καναγλιφλοζίνη μελετήθηκε ως διπλή θεραπεία με μετορμίνη, διπλή θεραπεία με μία σουλφονουλουρία, τριπλή θεραπεία με μετορμίνη και μία σουλφονουλουρία, τριπλή θεραπεία με

μετφορμίνη και πιογλιταζόνη, καθώς και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη και ως μονοθεραπεία (πίνακας 3). Σε γενικές γραμμές, η καναγλιφλοζίνη παρήγαγε κλινικά και στατιστικά σημαντικά ( $p < 0,001$ ) αποτελέσματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ως προς το γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ( $HbA_{1c}$ ), του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν  $HbA_{1c} < 7\%$ , της μεταβολής από την τιμή αναφοράς της γλυκόζης πλάσματος σε κατάσταση νηστείας (FPG), και της μεταγευματικής γλυκόζης στις 2 ώρες (PPG). Επίσης, παρατηρήθηκαν μειώσεις του σωματικού βάρους και της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

**Πίνακας 3: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες<sup>α</sup>**

<b>Διπλή θεραπεία με μετφορμίνη (26 εβδομάδες)</b>			
	<b>Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη</b>		<b>Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη (N=183)</b>
	<b>100 mg (N=368)</b>	<b>300 mg (N=367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,94	7,95	7,96
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,79	-0,94	-0,17
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,62 <sup>β</sup> (-0,76, -0,48)	-0,77 <sup>β</sup> (-0,91, -0,64)	N/A <sup>γ</sup>
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>β</sup>	57,8 <sup>β</sup>	29,8
<b>Σωματικό βάρος</b>			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	88,7	85,4	86,7
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-3,7	-4,2	-1,2
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,5 <sup>β</sup> (-3,1, -1,9)	-2,9 <sup>β</sup> (-3,5, -2,3)	N/A <sup>γ</sup>
<b>Τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουρία (26 εβδομάδες)</b>			
	<b>Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη και σουλφονουρία</b>		<b>Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη και σουλφονουρία (N=156)</b>
	<b>100 mg (N=157)</b>	<b>300 mg (N=156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,13	8,13	8,12
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,85	-1,06	-0,13
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,71 <sup>β</sup> (-0,90, -0,52)	-0,92 <sup>β</sup> (-1,11, -0,73)	N/A <sup>γ</sup>
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>β</sup>	56,6 <sup>β</sup>	18,0
<b>Σωματικό βάρος</b>			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	93,5	93,5	90,8
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,1	-2,6	-0,7
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-1,4 <sup>β</sup> (-2,1, -0,7)	-2,0 <sup>β</sup> (-2,7, -1,3)	N/A <sup>γ</sup>
<b>Επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη<sup>δ</sup> (18 εβδομάδες)</b>			
	<b>Καναγλιφλοζίνη + ινσουλίνη</b>		<b>Εικονικό φάρμακο + ινσουλίνη (N=565)</b>
	<b>100 mg (N=566)</b>	<b>300 mg (N=587)</b>	

<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,33	8,27	8,20
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,63	-0,72	0,01
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,65 <sup>β</sup> (-0,73, -0,56)	-0,73 <sup>β</sup> (-0,82, -0,65)	N/A <sup>γ</sup>
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>β</sup>	24,7 <sup>β</sup>	7,7
<b>Σωματικό βάρος</b>			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	96,9	96,7	97,7
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,8	-2,3	0,1
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (97,5% CI)	-1,9 <sup>β</sup> (-2,2, -1,5)	-2,4 <sup>β</sup> (-2,8, -2,0)	N/A <sup>γ</sup>

<sup>α</sup> Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης.

<sup>β</sup> p < 0,001 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

<sup>γ</sup> Δεν εφαρμόζεται.

<sup>δ</sup> Η καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη (με ή χωρίς άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη).

Επιπλέον των μελετών που παρουσιάστηκαν παραπάνω, η αντιγλυκαιμική αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε σε μία υπομελέτη διπλής θεραπείας διάρκειας 18 εβδομάδων με μία σουλφονουρία και μία τριπλή θεραπεία διάρκειας 26 εβδομάδων με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη ήταν γενικά συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες.

Μία ειδική μελέτη κατέδειξε ότι η συγχορήγηση της καναγλιφλοζίνης 50 mg και 150 mg δις ημερησίως ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη επέφερε κλινικά και στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στο γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης της HbA<sub>1c</sub>, του ποσοστού ασθενών που επιτυγχάνουν HbA<sub>1c</sub> < 7%, μεταβολή από την τιμή αναφοράς FPG και σε μειώσεις του σωματικού βάρους, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 4.

**Πίνακας 4: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της καναγλιφλοζίνης με δόση δύο φορές ημερησίως<sup>α</sup>**

	<b>Καναγλιφλοζίνη</b>		<b>Εικονικό φάρμακο (N=93)</b>
	<b>50 mg δύο φορές ημερησίως (N=93)</b>	<b>150 mg δύο φορές ημερησίως (N=93)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,63	7,53	7,66
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,45	-0,61	-0,01
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,44 <sup>β</sup> (-0,637, -0,251)	-0,60 <sup>β</sup> (-0,792, -0,407)	N/A <sup>γ</sup>
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,8 <sup>δ</sup>	57,1 <sup>β</sup>	31,5
<b>Σωματικό βάρος</b>			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	90,59	90,44	90,37
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,8	-3,2	-0,6
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,2 <sup>β</sup> (-3,1, -1,3)	-2,6 <sup>β</sup> (-3,5, -1,7)	N/A <sup>γ</sup>

- <sup>α</sup> Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη.  
<sup>β</sup>  $p < 0,001$  σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.  
<sup>γ</sup> Δεν εφαρμόζεται.  
<sup>δ</sup>  $p = 0,013$  σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

#### Ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες

Η καναγλιφλοζίνη συγκρίθηκε με τη γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη και συγκρίθηκε με τη σιταγλιπτίνη ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία (πίνακας 5). Η άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη οδήγησε σε παρόμοιες μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> από την τιμή αναφοράς και η δόση των 300 mg οδήγησε σε ανώτερες ( $p < 0,05$ ) μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> σε σχέση με τη γλιμεπιρίδη, επιδεικνύοντας έτσι μη κατώτερότητα. Ένα χαμηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg (5,6%) και άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg (4,9%) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο/συμβάν υπογλυκαιμίας στο διάστημα των 52 εβδομάδων θεραπείας σε σχέση με την ομάδα που αντιμετωπίστηκε με γλιμεπιρίδη (34,2%). Σε μια μελέτη σύγκρισης της άπαξ ημερησίως χορηγούμενης καναγλιφλοζίνης 300 mg με τη σιταγλιπτίνη 100 mg σε τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μία σουλφονουλουρία, η καναγλιφλοζίνη επέδειξε μη κατώτερη ( $p < 0,05$ ) και ανώτερη ( $p < 0,05$ ) μείωση της HbA<sub>1c</sub> σε σχέση με τη σιταγλιπτίνη. Η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων/συμβάντων υπογλυκαιμίας με την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg και τη σιταγλιπτίνη 100 mg ήταν 40,7% και 43,2%, αντίστοιχα. Επίσης παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις του σωματικού βάρους και μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση και με τη γλιμεπιρίδη και με τη σιταγλιπτίνη.

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες<sup>α</sup>**

<b>Σύγκριση με γλιμεπιρίδη ως διπλή θεραπεία με μετφορμίνη (52 εβδομάδες)</b>			
	<b>Καναγλιφλοζίνη + μετφορμίνη</b>		<b>Γλιμεπιρίδη (τιτλοποιημένη) + μετφορμίνη (N=482)</b>
	<b>100 mg (N=483)</b>	<b>300 mg (N=485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	7,78	7,79	7,83
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,82	-0,93	-0,81
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,01 <sup>β</sup> (-0,11, 0,09)	-0,12 <sup>β</sup> (-0,22, -0,02)	N/A <sup>γ</sup>
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Σωματικό βάρος</b>			
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	86,8	86,6	86,6
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-4,2	-4,7	1,0
Διαφορά από τη γλιμεπιρίδη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-5,2 <sup>β</sup> (-5,7, -4,7)	-5,7 <sup>β</sup> (-6,2, -5,1)	N/A <sup>γ</sup>
<b>Σύγκριση με σιταγλιπτίνη ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (52 εβδομάδες)</b>			
	<b>Καναγλιφλοζίνη 300 mg + μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (N=377)</b>	<b>Σιταγλιπτίνη 100 mg + μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (N=378)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Τιμή αναφοράς (μέση τιμή)	8,12	8,13	
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,03	-0,66	

Διαφορά από τη σιταγλιπτίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-0,37 <sup>β</sup> (-0,50, -0,25)	N/A <sup>γ</sup>
<b>Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6	35,3
<b>Σωματικό βάρος</b>		
Αρχική τιμή (μέση) σε kg	87,6	89,6
% μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-2,5	0,3
Διαφορά από τη σιταγλιπτίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% CI)	-2,8 <sup>δ</sup> (-3,3, -2,2)	N/A <sup>γ</sup>

<sup>α</sup> Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας με τη χρήση της τελευταίας παρατήρησης στη μελέτη πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης.

<sup>β</sup> p < 0,05.

<sup>γ</sup> Δεν εφαρμόζεται.

<sup>δ</sup> p < 0,001.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Σε δύο μελέτες που διεξήχθησαν σε ειδικούς πληθυσμούς (ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου) η καναγλιφλοζίνη προστέθηκε στις τρέχουσες θεραπείες σταθερών δόσεων των ασθενών για την αντιμετώπιση του διαβήτη (δίαιτα, μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού).

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Συνολικά 714 ασθενείς ηλικίας  $\geq 55$  ετών έως  $\leq 80$  ετών (227 ασθενείς ηλικίας 65 έως  $< 75$  και 46 ασθενείς ηλικίας 75 ετών έως  $\leq 80$  ετών) με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό την τρέχουσα αντιδιαβητική θεραπεία (φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης και/ή δίαιτα και άσκηση) συμμετείχαν σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές (p < 0,001) μεταβολές της HbA<sub>1c</sub> από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο -0,57% και -0,70% για τα άπαξ ημερησίως χορηγούμενα 100 mg και άπαξ ημερησίως χορηγούμενα 300 mg, αντίστοιχα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

### Ασθενείς με GFR 45 ml/min έως < 60 ml/min

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών (N = 721) με τιμή αναφοράς GFR 45 ml/min έως < 60 ml/min, η καναγλιφλοζίνη επέφερε κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με -0,47% για την καναγλιφλοζίνη 100 mg και -0,52% για την καναγλιφλοζίνη 300 mg. Οι ασθενείς με τιμή αναφοράς GFR 45 ml/min έως < 60 ml/min που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, εμφάνισαν μέση βελτίωση του ποσοστού μεταβολής του σωματικού βάρους σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά -1,8% και -2,0%, αντίστοιχα.

Η πλειοψηφία των ασθενών με τιμή αναφοράς GFR 45 ml/min έως < 60 ml/min λάμβαναν θεραπεία με ινσουλίνη και/ή μία σουλφονουρία (85% [614/721]). Παρατηρήθηκε αύξηση των επεισοδίων/συμβάντων υπογλυκαιμίας κατά την προσθήκη της καναγλιφλοζίνης στην ινσουλίνη και/ή τη σουλφονουρία, γεγονός που συνάδει με την αναμενόμενη αύξηση της υπογλυκαιμίας όταν ένα φαρμακευτικό προϊόν που δεν σχετίζεται με υπογλυκαιμία προστίθεται σε ινσουλίνη και/ή σουλφονουρία (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η χορήγηση καναγλιφλοζίνης ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ένα ή δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης οδήγησε σε μέσες μεταβολές της FPG από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο από -1,2 mmol/l έως -1,9 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και από -1,9 mmol/l έως -2,4 mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg, αντίστοιχα. Αυτές οι μειώσεις διατηρήθηκαν καθ' όλη την περίοδο θεραπείας και σχεδόν μεγιστοποιήθηκαν μετά την πρώτη ημέρα της θεραπείας.

### Μεταγευματική γλυκόζη

Με τη χρήση δοκιμασίας πρόκλησης μεικτού γεύματος, η καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ένα ή δύο από στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης μείωσε τη μεταγευματική γλυκόζη από την τιμή αναφοράς σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά  $-1,5$  mmol/l έως  $-2,7$  mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και κατά  $-2,1$  mmol/l έως  $-3,5$  mmol/l για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 300 mg, αντίστοιχα, λόγω των μειώσεων των συγκεντρώσεων της προγευματικής γλυκόζης και της μειωμένης μεταγευματικής διακύμανσης της γλυκόζης.

### Σωματικό βάρος

Η άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία σε διπλή ή τριπλή θεραπεία σε μετφορμίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο ποσοστό του σωματικού βάρους στις 26 εβδομάδες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Σε δύο ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες σύγκρισης της καναγλιφλοζίνης με τη γλιμεπιρίδη και τη σιταγλιπτίνη, διάρκειας 52 εβδομάδων, οι διατηρούμενες και στατιστικά σημαντικές μέσες μειώσεις στο ποσοστό του σωματικού βάρους για την καναγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη ήταν  $-4,2\%$  και  $-4,7\%$  για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη των 100 mg και των 300 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το συνδυασμό γλιμεπιρίδης και μετφορμίνης ( $1,0\%$ ) και  $-2,5\%$  για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 300 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σουλφονουρία σε σύγκριση με τη σιταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σουλφονουρία ( $0,3\%$ ).

Μία υποομάδα ασθενών ( $N=208$ ) από την ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη διπλής θεραπείας με μετφορμίνη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διπλής ενέργειας απορροφησιομετρία ακτίνων X (DXA) και αξονική τομογραφία κοιλίας (CT) για την αξιολόγηση της σύστασης σώματος, έδειξε ότι περίπου τα δύο τρίτα της απώλειας σωματικού βάρους με την καναγλιφλοζίνη οφείλονταν σε απώλεια λιπώδους ιστού, με παρόμοια απώλεια στις ποσότητες σπλαχνικού και κοιλιακού υποδόριου λίπους. Διακόσιοι έντεκα (211) ασθενείς από την κλινική μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς συμμετείχαν σε μία υπομελέτη σύστασης σώματος χρησιμοποιώντας ανάλυση της σύστασης σώματος με DXA. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι περίπου τα δύο τρίτα της απώλειας σωματικού βάρους που σχετίζεται με την καναγλιφλοζίνη οφείλονταν σε απώλεια λιπώδους ιστού σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές της οστικής πυκνότητας στις σπογγώδεις και φλοιώδεις περιοχές.

### Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Διεξήχθη μία προκαθορισμένη ενδιάμεση μετα-ανάλυση των αξιολογημένων μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων στις κλινικές μελέτες φάσης 2 και 3 σε 9.632 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 4.327 ασθενών ( $44,9\%$ ) με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενών υπό υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι συμμετέχουν σε μία υπό εξέλιξη καρδιαγγειακή μελέτη. Ο λόγος κινδύνου για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο (ο χρόνος έως την εκδήλωση συμβάντος θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και ασταθούς στηθάγχης για την οποία απαιτείται νοσηλεία) για την καναγλιφλοζίνη (και οι δύο δόσεις συγκεντρωτικά) έναντι των συγκριτικών δραστικών παραγόντων και του εικονικού φαρμάκου συνδυαστικά ήταν 0,91 (95% CI: 0,68, 1,22), Ως εκ τούτου, δεν υπήρξε ένδειξη αύξησης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων με την καναγλιφλοζίνη σε σχέση με τα φάρμακα σύγκρισης. Οι αναλογίες κινδύνου για τις άπαξ ημερησίως χορηγούμενες δόσεις καναγλιφλοζίνης των 100 mg και 300 mg ήταν παρόμοιες.

### Αρτηριακή πίεση

Σε ανάλυση τεσσάρων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών ( $N=2.313$ ) διάρκειας 26 εβδομάδων, η θεραπεία με άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg οδήγησε σε μέσες μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης  $-3,9$  mmHg και  $-5,3$  mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $-0,1$  mmHg) και σε μία μικρότερη επίδραση στη διαστολική αρτηριακή πίεση με μέσες μεταβολές για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg της τάξεως των  $-2,1$  mmHg και  $-2,5$  mmHg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $-0,3$  mmHg). Δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη μεταβολή του καρδιακού ρυθμού.

#### Ασθενείς με τιμή αναφοράς HbA<sub>1c</sub> > 10% έως ≤ 12%

Μία υπομελέτη ασθενών με τιμή αναφοράς HbA<sub>1c</sub> > 10% έως ≤ 12% με την καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία οδήγησε σε μειώσεις της HbA<sub>1c</sub> από την τιμή αναφοράς (μη προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο) κατά -2,13% και -2,56% για την άπαξ ημερησίως χορηγούμενη καναγλιφλοζίνη 100 mg και 300 mg, αντίστοιχα.

#### ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Η προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη (UKPDS) τεκμηρίωσε το μακροχρόνιο όφελος της εντακτικής ρύθμισης της γλυκόζης αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για υπέρβαρους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη μετά από αποτυχία της δίαιτας μεμονωμένα έδειξε:

- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το διαβήτη επιπλοκή στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη) έναντι της δίαιτας μεμονωμένα (43,3 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη),  $p=0,0023$ , και έναντι του συνδυασμού των ομάδων υπό μονοθεραπεία με σουλφονουλουρία και ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη),  $p=0,0034$
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το διαβήτη θνησιμότητα: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μεμονωμένα 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη,  $p=0,017$
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου της συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη έναντι της δίαιτας μεμονωμένα 20,6 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, ( $p=0,011$ ), και έναντι του συνδυασμού των ομάδων υπό μονοθεραπεία με σουλφονουλουρία και ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ( $p=0,021$ )
- μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μεμονωμένα 18 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη,  $p=0,01$ ).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Vokanamet σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

#### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

##### VOKANAMET

Μελέτες βιοϊσοδυναμίας σε υγιή άτομα κατέδειξαν ότι τα δισκία συνδυασμού Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg, και 150 mg/1.000 mg είναι βιοϊσοδύναμα με τη συγχρόνηση των αντίστοιχων δόσεων καναγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως μεμονωμένα δισκία.

Η χορήγηση του Vokanamet 150 mg/1.000 mg με τροφή δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής έκθεσης στην καναγλιφλοζίνη. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην AUC της μετφορμίνης, ωστόσο, η μέση μέγιστη συγκέντρωση της μετφορμίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 16% όταν χορηγήθηκε με τροφή. Καθυστέρηση του χρόνου έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατηρήθηκε και για τα δύο συστατικά (2 ώρες για την καναγλιφλοζίνη και 1 ώρα για τη μετφορμίνη) σε συνθήκες σίτισης. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Καθώς η μετφορμίνη συνιστάται να χορηγείται μαζί με ένα γεύμα για τη μείωση της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό, συνιστάται το Vokanamet να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα για τη μείωση της γαστρεντερικής δυσανεξίας που σχετίζεται με τη μετφορμίνη.

##### KANAΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ

Η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης είναι ουσιαστικά παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 100 mg και 300 mg σε υγιή



άτομα, η καναγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (διάμεση τιμή  $T_{max}$ ) να παρατηρούνται σε 1 με 2 ώρες μετά τη δόση. Η  $C_{max}$  και η AUC της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά τρόπο ανάλογο της δόσης από τα 50 mg έως τα 300 mg. Η φαινομενική τελική ημίσεια ζωής ( $t_{1/2}$ ) (εκφράζεται ως μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση) ήταν  $10,6 \pm 2,13$  ώρες και  $13,1 \pm 3,28$  ώρες για τις δόσεις των 100 mg και των 300 mg, αντίστοιχα. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από 4 έως 5 ημέρες με άπαξ ημερησίως χορήγηση καναγλιφλοζίνης 100 mg έως 300 mg. Η καναγλιφλοζίνη δεν παρουσιάζει χρονο-εξαρτώμενη φαρμακοκινητική και συσσωρεύτηκε στο πλάσμα σε ποσοστό έως και 36% μετά από πολλαπλές δόσεις των 100 mg και 300 mg.

#### Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καναγλιφλοζίνης είναι περίπου 65%. Η συγχορήγηση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά με καναγλιφλοζίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης και, ως εκ τούτου, η καναγλιφλοζίνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής ( $V_d$ ) της καναγλιφλοζίνης σε σταθερή κατάσταση μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε υγιή άτομα ήταν 83,5 λίτρα, γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η καναγλιφλοζίνη συνδέεται σε εκτεταμένο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (99%) και ιδιαίτερα στη λευκωματίνη. Η σύνδεση με πρωτεΐνες είναι ανεξάρτητη από τις συγκεντρώσεις της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα. Η σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

#### Βιομετασχηματισμός

Η *O*-γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός αποβολής της καναγλιφλοζίνης, η οποία υφίσταται γλυκουρονιδίωση κυρίως από το UGT1A9 και το UGT2B4 σε δύο ανενεργούς μεταβολίτες *O*-γλυκουρονιδίου. Ο μεσολαβούμενος από το CYP3A4 (οξειδωτικός) μεταβολισμός της καναγλιφλοζίνης είναι ελάχιστος (περίπου 7%) στους ανθρώπους.

Σε μελέτες *in vitro*, η καναγλιφλοζίνη δεν ανέστειλε τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ή CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ούτε επήγαγε τα CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από τις θεραπευτικές. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στο CYP3A4 *in vivo* (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από στόματος [ $^{14}C$ ] χορήγηση δόσης καναγλιφλοζίνης σε υγιή άτομα, το 41,5%, το 7,0%, και το 3,2% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα ως καναγλιφλοζίνη, ως υδροξυλιωμένος μεταβολίτης και ως μεταβολίτης *O*-γλυκουρονιδίου, αντίστοιχα. Η εντεροηπατική κυκλοφορία της καναγλιφλοζίνης ήταν αμελητέα.

Περίπου το 33% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα, κυρίως ως μεταβολίτες *O*-γλυκουρονιδίου (30,5%). Ποσοστό μικρότερο από 1% της δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητη καναγλιφλοζίνη στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση της καναγλιφλοζίνης για τις δόσεις των 100 mg και 300 mg κυμάνθηκε από 1,30 ml/min έως 1,55 ml/min.

Η καναγλιφλοζίνη είναι μία ουσία με χαμηλή κάθαρση, με μέση συστηματική κάθαρση περίπου 192 ml/min σε υγιή άτομα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη ανοικτού σχεδιασμού εφάπαξ δόσης αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης 200 mg σε άτομα με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (ταξινομήθηκε με χρήση της CrCl βάσει της εξίσωσης Cockcroft-Gault) σε σχέση με υγιή άτομα. Η μελέτη συμπεριέλαβε 8 άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl  $\geq$  80 ml/min), 8 άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 50ml/min έως < 80 ml/min), 8 άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30 ml/min έως < 50 ml/min), και 8 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

(CrCl < 30 ml/min) καθώς και 8 άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση.

Η  $C_{max}$  της καναγλιφλοζίνης παρουσίασε μέτρια αύξηση κατά 13%, 29%, και 29% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, αντίστοιχα, αλλά όχι στα άτομα που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, η AUC της καναγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξήθηκε περίπου κατά 17%, 63%, και 50% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, αλλά ήταν παρόμοια για τους ασθενείς με ESRD και τα υγιή άτομα.

Η απομάκρυνση της καναγλιφλοζίνης μέσω αιμοδιύλισης ήταν αμελητέα.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων της  $C_{max}$  και της  $AUC_{\infty}$  της καναγλιφλοζίνης ήταν 107% και 110%, αντίστοιχα, σε ασθενείς κατηγορίας A κατά Child-Pugh (ήπια ηπατική δυσλειτουργία) και 96% και 111%, αντίστοιχα, σε ασθενείς κατηγορίας B κατά Child-Pugh (μέτρια) ηπατική δυσλειτουργία έπειτα από χορήγηση εφάπαξ δόσης καναγλιφλοζίνης 300 mg.

Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

#### Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, και 4.8).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μία παιδιατρική φάσης 1 μελέτη εξέτασε τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της καναγλιφλοζίνης σε παιδιά και εφήβους ≥ 10 μέχρι < 18 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν ήταν σύμφωνες με εκείνες που βρέθηκαν σε ενήλικες ασθενείς.

#### Λοιποί ειδικοί πληθυσμοί

##### Φαρμακογενετική

Και το UGT1A9 και το UGT2B4 υπόκεινται σε γενετικό πολυμορφισμό. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών δεδομένων, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AUC της καναγλιφλοζίνης κατά 26% σε φορείς του UGT1A9\*1/\*3 και κατά 18% σε φορείς του UGT2B4\*2/\*2. Αυτές οι αυξήσεις στην έκθεση της καναγλιφλοζίνης δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές. Η επίδραση της ομοζυγωτίας (UGT1A9\*3/\*3, συχνότητα < 0,1%) είναι πιθανώς πιο αισθητή, αλλά δεν έχει διερευνηθεί.

Το φύλο, η φυλή/εθνικότητα, ή ο δείκτης μάζας σώματος δεν παρουσίασαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της καναγλιφλοζίνης βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού.

## METFORMINE

#### Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης, η  $C_{max}$  επιτυγχάνεται περίπου σε 2,5 ώρες ( $T_{max}$ ). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg ή 850 mg είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά την από στόματος χορήγηση μίας δόσης, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Μετά την από στόματος χορήγηση, η απορρόφηση της μετφορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετφορμίνης θεωρείται ότι δεν είναι γραμμική.

Στις συνιστώμενες δόσεις και τα δοσολογικά σχήματα της μετφορμίνης, οι συγκεντρώσεις πλάσματος σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 24-48 ωρών και σε γενικές γραμμές είναι μικρότερες

του 1 µg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η  $C_{max}$  δεν ξεπέρασε τα 5 µg/ml, ακόμη και στις μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει και ελαφρώς επιβραδύνει την απορρόφηση της μετορμίνης. Μετά την από στόματος χορήγηση δισκίου 850 mg, παρατηρήθηκε χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 40%, μείωση της AUC κατά 25% και παράταση του χρόνου έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 35 λεπτά. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

#### Κατανομή

Η σύνδεση σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και παρατηρείται περίπου την ίδια χρονική στιγμή. Τα ερυθροκύτταρα πιθανώς αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Ο μέσος  $V_d$  κυμαίνεται μεταξύ 63– 276 λίτρα.

#### Βιομετασχηματισμός

Η μετορμίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν έχουν εντοπιστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

#### Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση της μετορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υδροχλωρική μετορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Μετά την από στόματος χορήγηση, η φαινομενική τελική ημίσεια ζωής αποβολής είναι περίπου 6,5 ώρες.

Όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με εκείνη της κρεατινίνης και, ως εκ τούτου, η ημίσεια ζωής αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετορμίνης στο πλάσμα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτη εφάπαξ δόσης: Μετά από εφάπαξ δόσεις υδροχλωρικής μετορμίνης 500 mg, οι παιδιατρικοί ασθενείς έδειξαν παρόμοιο προφίλ φαρμακοκινητικής με εκείνο που παρατηρείται σε υγιείς ενήλικες.

Μελέτη πολλαπλών δόσεων: Τα δεδομένα περιορίζονται σε μία μελέτη. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 500 mg δις ημερησίως για διάστημα 7 ημερών σε παιδιατρικούς ασθενείς, η μέγιστη  $C_{max}$  και η  $AUC_{0-t}$  παρουσίασαν μείωση περίπου κατά 33% και 40%, αντίστοιχα σε σύγκριση με διαβητικούς ενήλικες που έλαβαν επαναλαμβανόμενες δόσεις των 500 mg δις ημερησίως για 14 ημέρες. Καθώς η δόση τιτλοποιείται εξατομικευμένα με βάση το γλυκαιμικό έλεγχο, τα ευρήματα αυτά είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Καναγλιφλοζίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Η καναγλιφλοζίνη δεν κατέδειξε επιδράσεις στη γονιμότητα και την πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη στους αρουραίους σε εκθέσεις έως και 19 φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη έκθεση με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (maximum recommended human dose, MRHD).

Σε μία μελέτη για την ανάπτυξη του εμβρύου-κύησης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις στην οστεοποίηση των οστών του μεταταρσίου σε συστηματικές εκθέσεις 73 φορές και 19 φορές υψηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις στις δόσεις των 100 mg και 300 mg. Δεν είναι γνωστό εάν οι καθυστερήσεις στην οστεοποίηση μπορούν να αποδοθούν στις επιδράσεις της καναγλιφλοζίνης στην ομοιόσταση του ασβεστίου που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους.

Σε μία μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, η καναγλιφλοζίνη που χορηγήθηκε σε θηλυκούς αρουραίους από την ημέρα 6 της κύησης έως την ημέρα 20 της γαλουχίας, οδήγησε σε μειωμένα σωματικά βάρη σε αρσενικούς και θηλυκούς απογόνους σε τοξικές για τη μητέρα

δόσεις > 30 mg/kg/ημέρα (εκθέσεις  $\geq 5,9$  φορές την έκθεση στην καναγλιφλοζίνη για τον άνθρωπο στη MRHD). Η μητρική τοξικότητα περιορίστηκε σε μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους.

Σε μία μελέτη σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε καναγλιφλοζίνη από την ημέρα 1 έως την ημέρα 90 μεταγεννητικά, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη ευαισθησία σε σχέση με τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους. Ωστόσο, παρατηρήθηκε διάταση της νεφρικής πυέλου με επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες επιδράσεις (No Observed Effect Level, NOEL) σε εκθέσεις 2,4 φορές και 0,6 φορές μεγαλύτερες από τις κλινικές εκθέσεις στις δόσεις των 100 mg και 300 mg αντίστοιχα, και δεν αναστράφηκε πλήρως εντός της περιόδου αποκατάστασης διάρκειας περίπου 1 μήνα. Τα επίμονα νεφρικά ευρήματα σε νεαρούς αρουραίους μπορούν κατά πάσα πιθανότητα να αποδοθούν στη μειωμένη ικανότητα των αναπτυσσόμενων νεφρών των αρουραίων να διαχειριστούν τους αυξημένους από την καναγλιφλοζίνη όγκους ούρων, καθώς η λειτουργική ωρίμανση των νεφρών των αρουραίων συνεχίζεται μέχρι την ηλικία των 6 εβδομάδων.

Η καναγλιφλοζίνη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών σε δόσεις των 10, 30, και 100 mg/kg. Η υψηλότερη δόση των 100 mg/kg παρείχε έως και 14 φορές την κλινική δόση των 300 mg με βάση την έκθεση AUC. Η καναγλιφλοζίνη αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε κύτταρα Leydig των όρχεων σε αρσενικούς αρουραίους σε όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν (10, 30, και 100 mg/kg). Η χαμηλότερη δόση των 10 mg/kg είναι περίπου 1,5 φορές η κλινική δόση των 300 mg με βάση την έκθεση AUC. Οι υψηλότερες δόσεις καναγλιφλοζίνης (100 mg/kg) σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους αύξησαν τη συχνότητα εμφάνισης φαιοχρωμοκυττωμάτων και όγκων του νεφρικού σωληναρίου. Με βάση την έκθεση AUC, το NOEL των 30 mg/kg/ημέρα για τα φαιοχρωμοκυττώματα και τους όγκους των νεφρικών σωληναρίων είναι περίπου 4,5 φορές μεγαλύτερο από την έκθεση στην καθημερινή κλινική δόση των 300 mg. Με βάση προκλινικές και κλινικές μηχανιστικές μελέτες, οι όγκοι σε κύτταρα Leydig, οι όγκοι των νεφρικών σωληναρίων και τα φαιοχρωμοκυττώματα θεωρούνται ότι είναι ειδικοί για τον αρουραίο. Οι επαγόμενοι από την καναγλιφλοζίνη όγκοι των νεφρικών σωληναρίων και τα φαιοχρωμοκυττώματα σε αρουραίους φαίνεται ότι προκαλούνται από δυσασπορρόφηση υδατανθράκων ως συνέπεια της ανασταλτικής δράσης της καναγλιφλοζίνης στον εντερικό SGLT1 στο έντερο των αρουραίων. Μηχανιστικές κλινικές μελέτες δεν κατέδειξαν δυσασπορρόφηση υδατανθράκων στον άνθρωπο σε δόσεις καναγλιφλοζίνης έως και 2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση. Οι όγκοι σε κύτταρα Leydig σχετίζονται με αύξηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), που αποτελεί γνωστό μηχανισμό σχηματισμού όγκων στα κύτταρα Leydig στους αρουραίους. Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, η μη διεγερμένη LH δεν αυξήθηκε σε άνδρες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη.

#### Μετφορμίνη

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας.

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου: δεν αναμένεται περιβαλλοντική επίδραση από την κλινική χρήση των δύο δραστικών ουσιών του Vokanamet, της καναγλιφλοζίνης και της μετφορμίνης.

#### Καναγλιφλοζίνη/Μετφορμίνη

Σε μία μελέτη της ανάπτυξης του εμβρύου-κυήματος σε αρουραίους, η μετφορμίνη μεμονωμένα (300 mg/kg/ημέρα) προκάλεσε απουσία οστεοποίησης /ατελή οστεοποίηση, ενώ η καναγλιφλοζίνη μεμονωμένα (60 mg/kg/ημέρα) δεν είχε καμία επίδραση. Όταν χορηγήθηκε συνδυασμός καναγλιφλοζίνης/μετφορμίνης σε δόση 60/300 mg/kg/ημέρα (επίπεδα έκθεσης 11 και 13 φορές υψηλότερα της κλινικής έκθεσης για την καναγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη, αντίστοιχα, σε δόσεις 300/2.000 mg), οι επιδράσεις ήταν πιο έντονες σε σύγκριση με τη μετφορμίνη μεμονωμένα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλική κυτταρίνη  
Υπρομελλόζη  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)  
Πολυβινυλαλκοόλη  
Τάλκης  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)

Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)  
Πολυβινυλαλκοόλη  
Τάλκης  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)  
Πολυβινυλαλκοόλη  
Τάλκης  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)  
Πολυβινυλαλκοόλη  
Τάλκης  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη HDPE με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά, αεροστεγές κάλυμμα και αφυγραντικό.  
Οι φιάλες περιέχουν 20 ή 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασίες των:

1 x 20 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

1 x 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

180 (3 x 60) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Βέλγιο

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/14/918/001 (20 δισκία)

EU/1/14/918/002 (60 δισκία)

EU/1/14/918/003 (180 δισκία)

Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/14/918/004 (20 δισκία)

EU/1/14/918/005 (60 δισκία)

EU/1/14/918/006 (180 δισκία)

Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/14/918/007 (20 δισκία)

EU/1/14/918/008 (60 δισκία)

EU/1/14/918/009 (180 δισκία)

Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/14/918/010 (20 δισκία)

EU/1/14/918/011 (60 δισκία)

EU/1/14/918/012 (180 δισκία)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Απριλίου 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**



## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

### ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καναγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

#### 2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

#### 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

#### 4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

#### 5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

#### 6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

#### 7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 δισκία)  
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 δισκία)  
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 δισκία)  
EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg - 20 δισκία)  
EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg - 60 δισκία)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 δισκία)  
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 δισκία)  
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 δισκία)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 δισκία)  
EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg - 20 δισκία)  
EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg - 60 δισκία)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

## 16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καναγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 δισκία)  
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 δισκία)  
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 δισκία)  
EU/1/14/918/004 (50 mg/1.000 mg - 20 δισκία)  
EU/1/14/918/005 (50 mg/1.000 mg - 60 δισκία)  
EU/1/14/918/006 (50 mg/1.000 mg - 180 δισκία)  
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 δισκία)  
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 δισκία)  
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 δισκία)  
EU/1/14/918/010 (150 mg/1.000 mg - 20 δισκία)  
EU/1/14/918/011 (150 mg/1.000 mg - 60 δισκία)  
EU/1/14/918/012 (150 mg/1.000 mg - 180 δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**



## 16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ (πολυσυσκευασία)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καναγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 50 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ημιυδρική καναγλιφλοζίνη, που ισοδυναμεί με 150 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσυσκευασία: 180 (3 συσκευασίες των 60) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

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

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Vokanamet 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Vokanamet 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Vokanamet 150 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Vokanamet 150 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

καναγλιφλοζίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλέπε τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Vokanamet και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vokanamet
3. Πώς να πάρετε το Vokanamet
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vokanamet
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Vokanamet και ποια είναι η χρήση του

Το Vokanamet περιέχει δύο διαφορετικές δραστικές ουσίες, την καναγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη. Αυτά είναι δύο φάρμακα που δουλεύουν μαζί για να μειώσουν με διαφορετικούς τρόπους τα επίπεδα της γλυκόζης (σακχάρου) στο αίμα σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2.

Το φάρμακο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή μαζί με άλλα φάρμακα που ενδέχεται να χρησιμοποιείτε για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 (όπως η ινσουλίνη, ένας αναστολέας του ενζύμου DPP-4 [όπως σιταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη ή λιναγλιπτίνη], μία σουλφονουλουρία [όπως γλιμεπιρίδη ή γλιπιζίδη] ή πιογλιταζόνη) τα οποία μειώνουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα. Ενδέχεται ήδη να λαμβάνετε ένα ή περισσότερα από αυτά για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2. Το Vokanamet χρησιμοποιείται όταν το σάκχαρο του αίματός σας δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς από την μετφορμίνη μεμονωμένα ή μαζί με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Εάν λαμβάνετε ήδη και καναγλιφλοζίνη και μετφορμίνη σαν μεμονωμένα δισκία, το Vokanamet μπορεί να τα αντικαταστήσει με ένα δισκίο.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε τις συμβουλές που σας έχουν δοθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με τη διατροφή και την άσκηση.

### Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2;

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια πάθηση κατά την οποία ο οργανισμός σας δεν μπορεί να παράγει αρκετή ποσότητα ινσουλίνης και η ινσουλίνη η οποία παράγει ο οργανισμός σας δεν λειτουργεί τόσο καλά όσο θα έπρεπε. Ο οργανισμός σας μπορεί επίσης να παράγει υπερβολική ποσότητα σακχάρου. Όταν

συμβαίνει αυτό, το σάκχαρο (γλυκόζη) συσσωρεύεται στο αίμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ιατρικές παθήσεις όπως καρδιακή νόσο, νεφρική νόσο, τύφλωση και ακρωτηριασμό.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vokanamet

### Μην πάρετε το Vokanamet

- σε περίπτωση αλλεργίας στην καναγλιφλοζίνη, τη μετφορμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο β).
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.
- εάν έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- εάν έχετε μη ελεγχόμενο διαβήτη με, για παράδειγμα, σοβαρή υπεργλυκαιμία (υψηλή γλυκόζη αίματος), ναυτία, έμετο, διάρροια, γρήγορη απώλεια βάρους, γαλακτική οξέωση (βλ. «Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης» παρακάτω) ή κετοξέωση. Η κετοξέωση είναι μια κατάσταση στην οποία ουσίες που ονομάζονται 'κετονικά σώματα' συσσωρεύονται στο αίμα και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαβητικό προ-κόμα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν στομαχικό πόνο, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, υπνηλία ή η αναπνοή σας αναπτύσσει μια ασυνήθιστη φρουτώδη οσμή.
- εάν έχετε μία σοβαρή λοίμωξη
- εάν ο οργανισμός σας έχει χάσει μεγάλη ποσότητα νερού (αφυδάτωση), πχ. λόγω μακροχρόνιας ή σοβαρής διάρροιας, ή εάν έχετε κάνει έμετο αρκετές συνεχόμενες φορές
- εάν είστε σε διαβητικό προ-κόμα
- εάν έχετε υποστεί πρόσφατα καρδιακή προσβολή ή έχετε σοβαρά προβλήματα στην κυκλοφορία του αίματος, όπως «καταπληξία» ή αναπνευστική δυσχέρεια
- εάν καταναλώνετε υπερβολικές ποσότητες οινοπνεύματος (είτε κάθε μέρα είτε κατά καιρούς)
- εάν έχετε ή είχατε πρόσφατα καρδιακή ανεπάρκεια

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

#### Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης

Το Vokanamet μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται γαλακτική οξέωση, ειδικά εάν οι νεφροί σας δεν λειτουργούν σωστά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης είναι επίσης αυξημένος με μη ελεγχόμενο διαβήτη, σοβαρές λοιμώξεις, παρατεταμένη νηστεία ή πρόσληψη οινοπνευματωδών, αφυδάτωση (βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω), ηπατικά προβλήματα και οποιεσδήποτε ιατρικές καταστάσεις στις οποίες ένα μέρος του οργανισμού έχει μειωμένη παροχή οξυγόνου (όπως οξεία σοβαρή καρδιακή νόσος). Εάν κάποιο από τα παραπάνω εφαρμόζεται στην περίπτωσή σας, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

**Σταματήστε να παίρνετε το Vokanamet για σύντομο χρονικό διάστημα εάν έχετε μια κατάσταση που μπορεί να συσχετίζεται με αφυδάτωση** (σημαντική απώλεια σωματικών υγρών) όπως σοβαρό έμετο, διάρροια, πυρετό, έκθεση σε θερμότητα ή εάν πίνετε λιγότερα υγρά από ό,τι συνήθως. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

**Σταματήστε να παίρνετε το Vokanamet και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως εάν παρουσιάσετε ορισμένα από τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης,** καθώς αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε κόμα.

Στα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνονται:

- έμετος
- πόνος στο στομάχι (κοιλιακό άλγος)
- μυϊκές κράμπες
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση
- δυσκολία στην αναπνοή
- μειωμένη θερμοκρασία σώματος και καρδιακός παλμός

Η γαλακτική οξέωση είναι μια ιατρική επείγουσα κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται σε νοσοκομείο.

Απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- σχετικά με το τι μπορείτε να κάνετε για να αποφύγετε την αφυδάτωση
- εάν έχετε διαβήτη τύπου 1 (ο οργανισμός σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη). Το Vokanamet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αυτής της πάθησης.
- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας, επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σημεία «διαβητικής κετοξέωσης» – ένα σπάνιο αλλά σοβαρό, ορισμένες φορές απειλητικό για τη ζωή πρόβλημα που μπορεί να εμφανιστεί με το διαβήτη, λόγω των αυξημένων επιπέδων των «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας, τα οποία φαίνονται στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με την παρατεταμένη νηστεία, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, την αφυδάτωση, τις απότομες μειώσεις στη δόση της ινσουλίνης, ή λόγω αυξημένων αναγκών σε ινσουλίνη λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρής νόσου.
- εάν είχατε ποτέ σοβαρή καρδιακή νόσο ή αν είχατε υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- εάν λαμβάνετε φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (αντιυπερτασικά) ή είχατε ποτέ χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση). Περισσότερες πληροφορίες παρατίθενται παρακάτω στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Vokanamet».
- Είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να συμμορφώνεστε σε όποιες άλλες συμβουλές σχετικά με την φροντίδα των ποδιών και την επαρκή ενυδάτωση σας δόθηκαν από το γιατρό σας. Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε τυχόν πρηγές ή δυσχρωματισμό, ή εάν παρουσιάσετε ευαισθησία ή πόνο στα πόδια σας. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η λήψη της καναγλιφλοζίνης ενδέχεται να έχει συμβάλει στον κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου (κυρίως ακρωτηριασμό δακτύλου άκρου ποδός).

### **Νεφρική λειτουργία**

Οι νεφροί σας θα ελέγχονται μέσω μίας εξέτασης αίματος προτού ξεκινήσετε να παίρνετε και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vokanamet . Ο γιατρός σας θα ελέγχει τη νεφρική λειτουργία σας τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο ή συχνότερα εάν είστε ηλικιωμένος(η) ή/και εάν έχετε επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία.

### **Χειρουργική επέμβαση**

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Vokanamet κατά τη διάρκεια της επέμβασης και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά από αυτήν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το Vokanamet.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει κατά πόσο χρειάζεστε οποιαδήποτε άλλη θεραπεία για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας ενώ έχετε σταματήσει να παίρνετε το Vokanamet. Είναι σημαντικό να ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας.

### **Γλυκόζη στα ούρα**

Λόγω του τρόπου δράσης της καναγλιφλοζίνης, η εξέταση ούρων για σάκχαρο (γλυκόζη) θα είναι θετική ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Vokanamet δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Vokanamet**

Εάν χρειάζεται να λάβετε ένεση σκιαγραφικού μέσου το οποίο περιέχει ιώδιο στην κυκλοφορία του αίματός σας, για παράδειγμα στα πλαίσια ακτινογραφίας ή σάρωσης, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Vokanamet πριν και κατά τον χρόνο της ένεσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το Vokanamet.

Ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό πρέπει να γίνεται διότι το φάρμακο αυτό μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο δρα αυτό το φάρμακο. Μπορεί να χρειάζεστε συχνότερο έλεγχο της γλυκόζης του αίματος και της νεφρικής λειτουργίας, ή ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δοσολογία του Vokanamet. Είναι ιδιαίτερος σημαντικό να αναφέρετε τα ακόλουθα:

- ινσουλίνη ή σουλφονυλουρία (όπως γλιμεπιρίδη ή γλιπιζίδη) για το διαβήτη – ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να μειώσει τη δόση προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολική μείωση του σακχάρου του αίματος (υπογλυκαιμία)
- φάρμακα τα οποία αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά)
- υπερικόν το διάτρητο (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων)
- εφαιβιρένζη ή ριτοναβίρη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV)
- ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της φυματίωσης)
- χολεστουραμίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα). Βλέπε παράγραφο 3, «Λήψη αυτού του φαρμάκου».
- διγοξίνη ή διγιοξίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για ορισμένα καρδιακά προβλήματα). Το επίπεδο της διγοξίνης ή της διγιοξίνης στο αίμα σας θα πρέπει να ελέγχεται σε περίπτωση που λαμβάνεται μαζί με το Vokanamet.
- δαβιγατράνη (αντιπηκτικό φάρμακο που μειώνει τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβου).
- φάρμακα που περιέχουν οινόπνευμα. Βλέπε παράγραφο «Το Vokanamet με οινόπνευμα».
- σιμετιδίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση στομαχικών προβλημάτων)
- κορτικοστεροειδή (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση διαφόρων παθήσεων, όπως σοβαρή φλεγμονή του δέρματος ή άσθμα) τα οποία χορηγούνται από στόματος, με ένεση ή με εισπνοή
- β-2 αγωνιστές (όπως σαλβουταμόλη ή τερβουταλίνη) που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του άσθματος.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής (ΜΣΑΦ και αναστολείς COX-2, όπως ιβουπροφαίνη και σελεκοξίμη)
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (αναστολείς ACE και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II)

### **Το Vokanamet με οινόπνευμα**

Αποφύγετε την υπερβολική πρόσληψη οινοπνευματωδών ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Βλέπε παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε, ή συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Η καναγλιφλοζίνη, ένα από τα συστατικά του Vokanamet, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας χωρίς το Vokanamet αμέσως μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος.

Δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο εάν θηλάζετε. Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με το εάν θα σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ή εάν θα σταματήσετε το θηλασμό.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το Vokanamet δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ζάλη ή τάση λιποθυμίας



που μπορεί να έχουν επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

Η λήψη του Vokanamet μαζί με άλλα φάρμακα για το διαβήτη που ονομάζονται σουλφονουλourίες (όπως η γλιμεπιρίδη ή η γλιπιζίδη) ή με ινσουλίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία). Τα σημεία περιλαμβάνουν θαμπή όραση, μυρμηκίαση στα χείλη, τρέμουλο, εφίδρωση, χλωμή όψη, μεταβολή της διάθεσης ή αίσθημα ανησυχίας ή σύγχυσης. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο και να χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανές. Ενημερώστε το γιατρό σας όσο το δυνατόν συντομότερα αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε σημείο χαμηλού σακχάρου στο αίμα.

### **3. Πώς να πάρετε το Vokanamet**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Πόσο να πάρετε**

- Η δόση του Vokanamet είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα.
- Η περιεκτικότητα του Vokanamet που θα πάρετε διαφέρει ανάλογα με την πάθησή σας και την ποσότητα της καναγλιφλοζίνης και της μετφορμίνης που χρειάζεται για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας.
- Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει την περιεκτικότητα που είναι κατάλληλη για εσάς.

#### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

- Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με τουλάχιστον μισό ποτήρι νερό.
- Είναι προτιμότερο να πάρετε το δισκίο σας μαζί με ένα γεύμα. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα στομαχικής διαταραχής.
- Προσπαθήστε να το παίρνετε την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.
- Εάν ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο μαζί με οποιοδήποτε φάρμακο που μειώνει τη χοληστερόλη όπως η χολεστυραμίνη πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 4 ώρες έως 6 ώρες μετά από το φάρμακο μείωσης της χοληστερόλης.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει το Vokanamet μαζί με ένα άλλο φάρμακο που μειώνει τη γλυκόζη. Να θυμάστε να παίρνετε όλα τα φάρμακα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας προκειμένου να επιτευχθούν τα καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία σας.

#### **Διατροφή και άσκηση**

Για τον έλεγχο του διαβήτη σας χρειάζεται επίσης να ακολουθείτε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας σχετικά με τη διατροφή και την άσκηση. Συγκεκριμένα, εάν ακολουθείτε δίαιτα ελέγχου του βάρους για διαβητικούς, συνεχίστε να την ακολουθείτε κατά τη διάρκεια λήψης αυτού του φαρμάκου.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vokanamet από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από αυτή που πρέπει, ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Vokanamet**

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Vokanamet**

Εάν σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Σταματήστε αμέσως τη λήψη του Vokanamet και απευθυνθείτε σε ένα γιατρό ή μεταβείτε αμέσως στο πλησιέστερο νοσοκομείο εάν εμφανίσετε οποιεσδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

##### **Γαλακτική οξέωση (πολύ σπάνια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10.000 άτομα)**

Το Vokanamet μπορεί να προκαλέσει μια πολύ αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία ονομάζεται γαλακτική οξέωση). (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να **σταματήσετε να παίρνετε το Vokanamet και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως**, καθώς η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

**Σταματήστε τη λήψη του Vokanamet και απευθυνθείτε σε ένα γιατρό το συντομότερο δυνατό αν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

##### **Αφυδάτωση (όχι συχνή, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα):**

- απώλεια υπερβολικής ποσότητας υγρών από τον οργανισμό σας (αφυδάτωση) Αυτό συμβαίνει πιο συχνά σε ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας 75 ετών και άνω), σε άτομα με νεφρικά προβλήματα και σε άτομα που λαμβάνουν δισκία αποβολής νερού (διουρητικά).

Τα πιθανά σημεία αφυδάτωσης είναι:

- τάση λιποθυμίας ή ζάλη
- λιποθυμία ή αίσθημα ζάλης ή λιποθυμία κατά την ορθοστασία
- πολύ ξηρό ή κολλώδες στόμα, αίσθημα υπερβολικής δίψας
- αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης
- μικρή ποσότητα ούρων ή καθόλου κατά την ούρηση
- ταχυπαλμία.

**Επικοινωνήστε με ένα γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο το συντομότερο δυνατό αν εμφανίσετε οποιεσδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:**

##### **Διαβητική κετοξέωση (σπάνια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1000 άτομα)**

Αυτά είναι τα σημεία της διαβητικής κετοξέωσης (βλέπε επίσης παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις):

- αυξημένα επίπεδα «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας
- ταχεία απώλεια βάρους
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία
- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- γρήγορη και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κούραση
- μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας.

Αυτό μπορεί να συμβεί ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα. Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα την αγωγή με Vokanamet.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας όσο το δυνατόν συντομότερα αν παρουσιάζετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες.**

**Υπογλυκαιμία (πολύ συχνή, μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία) – κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου με ινσουλίνη ή με μία σουλφονουλουρία (όπως γλιμεπιρίδη ή γλιπιζίδη).  
Τα πιθανά σημεία χαμηλών επιπέδων σακχάρου είναι:
  - θαμπή όραση
  - μυρμήγκιασμα στα χείλη
  - τρέμουλο, εφίδρωση, χλωμή όψη
  - μεταβολή της διάθεσης ή αίσθημα ανησυχίας ή σύγχυσης.

Ο γιατρός σας θα σας πει πως να αντιμετωπίσετε τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα και τι να κάνετε αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε σημείο από τα παραπάνω.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη λήψη καναγλιφλοζίνης μεμονωμένα:**

**Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- κολπική λοίμωξη από μύκητες.

**Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):**

- εξάνθημα ή ερυθρότητα του πέους ή της ακροποσθίας (λοίμωξη από μύκητες)
- ουρολοιμώξεις
- μεταβολές στην ούρηση (συμπεριλαμβάνονται η πιο συχνή ούρηση ή η αποβολή μεγαλύτερης ποσότητας ούρων, η επιτακτική ανάγκη για ούρηση και η ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας)
- δυσκοιλιότητα
- αίσθημα δίψας
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος (χοληστερόλη) και αυξήσεις στην ποσότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας (αιματοκρίτης).

**Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

- εξάνθημα, ή ερυθρό δέρμα – μπορεί να συνοδεύονται από κνησμό και περιλαμβάνουν εξογκώματα, πυώδες υγρό ή φλύκταινες.
- εξάνθημα
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν μεταβολές που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία (αυξημένη κρεατινίνη ή ουρία) ή αυξημένο κάλιο
- οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξήσεις στα επίπεδα των φωσφορικών στο αίμα σας
- κάταγμα οστών
- νεφρική ανεπάρκεια (κυρίως ως συνέπεια της απώλειας υπερβολικής ποσότητας υγρών από τον οργανισμό σας)
- ακρωτηριασμοί κάτω άκρων (κυρίως του δακτύλου άκρου ποδός), ειδικά αν διατρέχετε υψηλό κίνδυνο για καρδιακή νόσο

**Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)**

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (μπορεί να περιλαμβάνει οίδημα του προσώπου, των χειλέων, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση).

**Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη λήψη μετφορμίνης μεμονωμένα, οι οποίες δεν περιγράφηκαν για την καναγλιφλοζίνη**

- πολύ συχνές: τάση προς έμετο (ναυτία), έμετος, διάρροια, στομαχικό άλγος και απώλεια της όρεξης
- συχνές: μεταλλική γεύση (διαταραχή γεύσης)

- πολύ σπάνιες: μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B<sub>12</sub> (μπορεί να προκαλέσουν αναιμία – χαμηλό αριθμό ερυθροκυττάρων), διαταραχές στα αποτελέσματα εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδα (ένα πρόβλημα με το ήπαρ σας) και φαγούρα.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Vokanamet**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και το κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην χρησιμοποιείτε το Vokanamet αν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Vokanamet**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η καναγλιφλοζίνη και η υδροχλωρική μετφορμίνη.
  - Κάθε δισκίο των 50 mg/850 mg περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
  - Κάθε δισκίο των 50 mg/1.000 mg περιέχει 50 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
  - Κάθε δισκίο των 150 mg/850 mg περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
  - Κάθε δισκίο των 150 mg/1.000 mg περιέχει 150 mg καναγλιφλοζίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υπρομελλόζη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη και στεατικό μαγνήσιο.
  - Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:
    - 50 mg/850 mg δισκία: πολυαιθυλενογλυκόλη (3350), πολυβινυλαλκοόλη, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172).
    - 50 mg/1.000 mg δισκία: πολυαιθυλενογλυκόλη (3350), πολυβινυλαλκοόλη, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).
    - 150 mg/850 mg δισκία: πολυαιθυλενογλυκόλη (3350), πολυβινυλαλκοόλη, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

- 150 mg/1.000 mg δισκία: πολυαιθυλενογλυκόλη (3350), πολυβινυλαλκοόλη, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172).

### **Εμφάνιση του Vokanamet και περιεχόμενο της συσκευασίας**

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Vokanamet 50 mg/850 mg είναι χρώματος ροζ, σε σχήμα καψακίου, μήκους 20 mm με την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «358» στην άλλη πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Vokanamet 50 mg/1.000 mg είναι χρώματος μπλε, σε σχήμα καψακίου, μήκους 21 mm με την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «551» στην άλλη πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Vokanamet 150 mg/850 mg είναι χρώματος ανοικτού κίτρινου, σε σχήμα καψακίου, μήκους 21 mm με την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «418» στην άλλη πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Vokanamet 150 mg/1.000 mg είναι χρώματος μωβ, σε σχήμα καψακίου, μήκους 22 mm με την ένδειξη «CM» στη μία πλευρά και το «611» στην άλλη πλευρά.

Το Vokanamet διατίθεται σε φιάλες HDPE με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά. Τα μεγέθη συσκευασίας είναι κουτιά των 20, 60 και 180 δισκίων (3 φιάλες που περιέχουν 60 δισκία η κάθε μία).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Βέλγιο

### **Παραγωγός**

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen

Borgo San Michele

04100 Latina

Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Geležinio Vilko g. 18A

LT-08104 Vilnius

Tel: +370 5 278 68 88

### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

ж.к. Младост 4

Бизнес Парк София, сграда 4

София 1766

Тел.: +359 2 489 94 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**Česká republika**

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

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

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

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε στις {μήνας EEEE}.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.